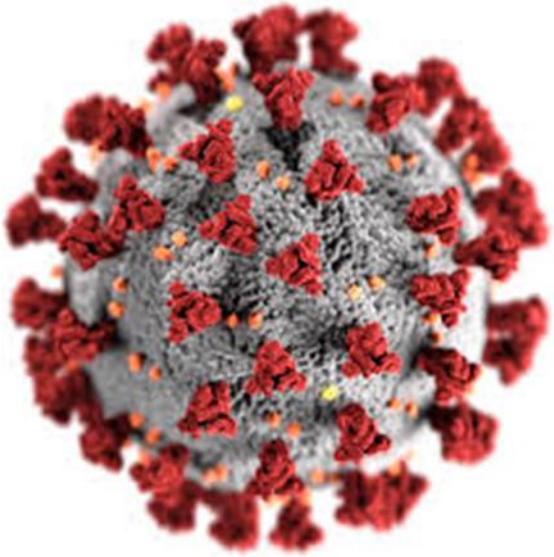
COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia



Comité/Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap

28 de febrero de 2022

Índice

Índice 2
Introducción 5
Resumen de los principales cambios 6
Grupo de trabajo. Autoría y colaboraciones 20
Pediatras de Atención Primaria 20
Pediatras de Atención Hospitalaria 20
Revisores externos 22
Preguntas para responder 23
Resumen de la calidad de la evidencia y recomendaciones 26
Metodología 40
A.- Constitución del grupo elaborador de la guía. 40
B.- Formulación de preguntas clínicas 40
C.- Búsqueda y selección de la evidencia científica 40
D.- Evaluación y síntesis de la evidencia y graduación de las recomendaciones 42
E.- Plan de Actualización 43
Bibliografía 45
Conflicto de intereses 46
Resultados 47
1. Epidemiología 48
Preguntas para responder 48
1.1. ¿Cuál es la seroprevalencia con el virus SARS-CoV-2? 48
1.2. ¿Cuál es la incidencia de enfermedad clínica COVID-19? 49
1.3. ¿Cuál es la tasa global de mortalidad/letalidad por COVID-19? 50
1.4. ¿Cuáles son los mecanismos de transmisión del virus SARS-CoV-2? 51
1.5. Factores de riesgo que predisponen a desarrollar COVID-19 59
Bibliografía 65
2. Clínica 73
Preguntas para responder: 73

2.1. ¿Qué síntomas y signos presentan los niños tras la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19? ... 73

2.2. ¿Cuál es la prevalencia de cada síntoma en niños con infección por COVID-19 confirmada? ... 80

2.3. ¿Qué casos con infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 deberían derivarse al hospital? ... 90

2.4. ¿Existen secuelas o complicaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 en la edad pediátrica? ... 97

2.5. ¿Cuál es la clínica neonatal tras la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19? ... 111

Bibliografía ... 115

3. Pruebas diagnósticas ... 122

Preguntas para responder ... 122

3.1. ¿Cuál es la utilidad de las pruebas microbiológicas disponibles? ... 122

3.2. ¿Cuál es la utilidad de las pruebas serológicas disponibles? ... 132

3.3. ¿Qué alteraciones analíticas se producen en los niños con COVID-19? ... 134

3.4. ¿Qué alteraciones radiológicas y ecográficas podemos encontrar en los niños con COVID-19? ... 135

Bibliografía ... 137

4. Tratamiento ... 142

Preguntas para responder ... 142

4.1. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, hidroxicloroquina o cloroquina son eficaces? ... 142

4.2. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, los corticoides son eficaces? ... 147

4.3. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, los bloqueadores del receptor de la interleuquina 6 (tocilizumab, sarilumab) son eficaces? ... 158

4.4. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 el plasma hiperinmune o las inmunoglobulinas, son eficaces? ... 164

4.5. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, los antivirales y otros tratamientos (remdesivir, ritonavir/lopinavir, favipiravir, umifenovir, ácido alfa-lipoico, baloxavir-marboxil, bavirina, alfa-Interferón, ruxolitinib, colchicina, febuxostat, beta 1a-interferón, azivudina, leflunomida, ribavirina y calcifediol) son eficaces? ... 167

4.6. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 con o sin síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS) asociado a la infección por SARS-CoV-2, existe algún tratamiento efectivo? ... 169

4.7. Intervenciones no analizadas 175
Bibliografía 176
5. Prevención 184
Preguntas para responder 184
5.1. Mascarillas 184
5.2. Transmisión vertical, lactancia y medidas preventivas 198
5.3. Colegios 206
Bibliografía 213
6. Vacunas 221
Preguntas para responder 221
6.1. ¿Cuál es el estado actual de las vacunas contra la COVID-19? 221
6.2. ¿Cuál es la eficacia y efectividad de la vacunación contra el SARS-CoV-2? 223
6.3. Duración de la inmunidad inducida por la vacunación contra el SARS-CoV-2 234
6.4. Efectos adversos que se derivan de la vacunación contra el SARS-CoV-2 234
6.5. ¿Qué pauta de vacunación es la más adecuada? 238
6.6. ¿Qué grupos de población deberían recibir la vacuna contra el SARS-CoV-2? 239
Bibliografía 245
Anexos. Tablas de síntesis de la evidencia y de valoración de sesgos. 249
Búsqueda bibliográfica 378
Glosario de términos y abreviaturas 385

Introducción

"La pandemia por el virus SARS-CoV-2 ha provocado cambios drásticos en nuestra vida diaria, además de importantes consecuencias sanitarias y socioeconómicas"

Así empezaba la editorial[1] publicada en Evidencias en Pediatría en junio de 2021 como introducción a la presentación del documento titulado "COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia" que se elaboró como guía de práctica clínica con la metodología GRADE.

Sus objetivos generales fueron: 1) determinar la incidencia real de la COVID-19 en España en la población infantil; 2) determinar las características clínicas y la evolución de la COVID-19 en población pediátrica; 3) establecer la validez de las pruebas complementarias para efectuar el diagnóstico de la COVID-19 en población pediátrica; 4) determinar el grado de eficacia de diversos tratamientos farmacológicos; 5) establecer qué medidas son más eficaces para la prevención de la enfermedad en población pediátrica, y 6) determinar la eficacia de las vacunas frente a la COVID-19 en población pediátrica.

A lo largo de estos dos años, se han publicado artículos sobre la COVID-19 de forma continua, lo que ha contribuido a alcanzar un amplio conocimiento acerca de esta enfermedad en un tiempo récord. De esta manera la labor de actualizar la guía de la COVID-19 en pediatría, ha precisado de una nueva y exhaustiva búsqueda posterior a la primera publicación en marzo de 2021.

La búsqueda actual incluye la literatura publicada desde marzo hasta noviembre de 2021 con la incorporación de algunos artículos posteriores identificados al documentar cada capítulo. Para su elaboración se sigue el procedimiento de guía de práctica clínica realizada con metodología GRADE[2]. En la actualización se incluyen las modificaciones realizadas por los revisores externos de la guía. La revisión externa se ha realizado siguiendo las directrices de GuíaSalud[3]. En el documento final figuran los nombres de los revisores externos y su procedencia.

La guía fue publicada en las webs de la AEP, AEPap, GuiaSalud[4] y en la revista Anales de Pediatria[5]. Se difundió en las redes y ha servido para proporcionar conocimiento acerca de la infección por SARS-CoV-2 en la edad pediátrica. Esta actualización añade nueva luz a la ya disponible previamente.

A continuación, se describe un resumen de las modificaciones en el nuevo documento de actualización

Resumen de los principales cambios

Epidemiologia

A nivel mundial, la tasa de incidencia acumulada de enfermedad clínica (COVID-19) en todos los grupos de edad es de 3512,16/100 000 habitantes y la tasa global de mortalidad acumulada de 68,29/100 000 habitantes.

En España, la tasa de incidencia acumulada de enfermedad clínica (COVID-19) en todos los grupos de edad es de 12 066,93/100 000 habitantes y la tasa global de mortalidad acumulada de 190,11/100 000 habitantes[6].

La tasa global de letalidad por casos de COVID-19 es de 1,94% y la tasa de letalidad por infección de 1,1% (IC 95: 1,0% a 1,2%).

En cuanto a los **mecanismos de transmisión,** parece que hay factores virales que pueden favorecer la infección (por aumento de la transmisibilidad, evasión de la inmunidad previa, menor detección por pruebas diagnósticas, gravedad clínica), como han demostrado las distintas mutaciones del SARS-CoV2 padecidas hasta el momento[7] Este hecho se hace patente con la nueva variante Ómicron que, debido al cambio en las proteínas capsulares, mejora la adherencia a los receptores ACE2 y, junto con otros posibles factores, aumenta la transmisibilidad[8, 9].

El periodo de incubación puede modificarse según la variante del virus. La cepa Ómicron ha demostrado un periodo de incubación más corto que las precedentes[10], con un rango entre 0-8 días y una mediana de 3 días (rango intercuartil 3-4) frente a 4,3 de la variante Delta y 5 de las no Delta.

En cuanto a **factores de riesgo que predisponen a desarrollar COVID-19** no hay novedades. Los pacientes de mayor riesgo para contraer la enfermedad son los pacientes de mayor edad, especialmente si están institucionalizados.

En cuanto a factores asociados con el número de casos, la obesidad aumenta la probabilidad de tener una prueba positiva de SARS-CoV-2. En una revisión en la que se analizaron datos de los 50 países con más incidencia de COVID-19, estudiaron la relación de 14 factores con su incidencia mediante un análisis de regresión y encontraron la obesidad como único factor relacionado con el número de casos (p=0,011)[11].

Nuevos estudios añaden información a la relación entre la incidencia de COVID-19 y la situación socioeconómica. Las familias con menores ingresos anuales, sin seguro médico y mayor desempleo tuvieron mayor incidencia de infección[12].

Sorprendentemente, trabajos previos encontraron que fumar podría funcionar como factor protector frente a la COVID-19. Estudios más recientes muestran que esta relación parece estar relacionada con factores de confusión.

En resumen, en la actualización no hay aportaciones relevantes, con modificaciones en algunas tasas de morbimortalidad, y de algunos factores de riesgo.

Clínica

Las series recuperadas para el documento de actualización de los signos y síntomas por infección COVID-19 han sido de mayor tamaño y han aportado más información sobre los pacientes atendidos a nivel comunitario y poblacional, con muy poca representación de pacientes graves y con alto riesgo de sesgos. Por grupos de signos y síntomas, la fiebre y los síntomas respiratorios siguen siendo los más prevalentes, con aumento de la presencia de los de vías respiratorias superiores. La frecuencia de los siguientes grupos de síntomas (generales, digestivos y generales), varían según el ámbito de atención, mientras que los síntomas muco-cutáneos descienden y los casos de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS) se describen sólo en una serie, como complicación en pacientes que han estado ingresados por COVID-19. Uno de los datos más relevantes de las nuevas series, es la notificación de un mayor porcentaje de casos asintomáticos, que en algunos estudios superan a los que presentan clínica[13, 14]. En el estudio de seroprevalencia realizado en España, de abril a junio de 2020, hubo un 45% de asintomáticos[15]. Esto se traduce en que las frecuencias de todos los síntomas disminuyen.

A nivel individual, los síntomas más frecuentes son la fiebre y la tos, aunque hay descenso en las series que los describen y en algunas la tos es más frecuente que la fiebre. Los síntomas respiratorios de vías altas como odinofagia/faringitis y rinorrea siguen estando muy representados y la disnea/dificultad respiratoria disminuye mucho respecto a los registrados en la primera edición de la guía. Se describe la laringitis como un cuadro respiratorio asociado a la infección por SARS-CoV-2[16]. Los síntomas digestivos no han variado (vómitos, diarrea y dolor abdominal), pero si se describen en menos series y con menores prevalencias. Los síntomas generales tampoco difieren de los conocidos (fatiga, alteraciones de la alimentación), la fatiga sigue siendo el más descrito. De los neurológicos (cefalea, anosmia/disgeusia), sigue destacando la cefalea. La afectación de mucosas se describe en muy pocas series. Se comunica la urticaria/angioedema como secundaria a infección por SARS-CoV-2.

Hay algunas novedades como la relación de algunos cuadros clínicos más asociados a determinadas edades (más síntomas en menores de 5 años y más cuadros de dolor en adolescentes). Sobre la capacidad predictiva de los datos clínicos se describen asociaciones con síntomas que, salvo la anosmia/ageusia, son muy inespecíficos. Así se describe que la fiebre, cefalea, diarrea, vómitos y fatiga incrementan la probabilidad de tener un test positivo mientras que se encuentra una correlación negativa con la existencia de tos o de odinofagia[17]. La mejor combinación para predecir una infección COVID-19 sigue siendo la descrita en la primera edición de la guía que consiste en la presencia de cefalea, náuseas/vómitos y anosmia/ageusia (cociente de probabilidades positivo (CPP): 65,92 [IC 95: 49,48 a 91,92]). A nivel de riesgo la edad inferior a 6 meses se relaciona con tener un curso clínico más grave (odds ratio [OR]: 2,54 [IC 95: 1,08 a 5,98]). La presencia de enfermedades crónicas también se asocia con un peor curso clínico,

destacando la enfermedad neurológica, que aumenta el riesgo de gravedad 5 veces (OR: 5,16; IC 95: 2,30 a 11,60) y fue el factor con mejor valoración GRADE. Otra patología asociada fue la presencia de obesidad (OR: 2,54 [IC 95: 1,08 a 5,98]). Los datos clínicos asociados a un peor curso clínico fueron la presencia de diarrea, que aumenta hasta 4 veces la gravedad de la enfermedad (OR: 3,97 [IC 95:1,80 a 8,73]) o de otra clínica gastrointestinal (OR: 2,93 [IC 95: 1,19 a 7,22]) o de SIM-PedS (OR 2,79 [IC 95: 1,84 a 4,22]), que triplican la posibilidad de un peor curso clínico. La presencia de dificultad respiratoria o de síndrome de distrés respiratorio aumentan el riesgo de un peor curso clínico, pero con valores muy imprecisos (OR: 8,69 [IC 95: 1,58 a 47,70] y OR: 48,29 [IC 95: 10,88 a 214,33] respectivamente).[18]

La complicación de la COVID-19 sobre la que hay más publicaciones es el SIM-PedS. En los estudios encontrados en la actualización no hay cambios en cuanto a los síntomas más frecuentes de esta enfermedad, que siguen siendo la fiebre y los síntomas digestivos. Los síntomas que más pueden ayudar a diferenciar el SIM-PedS de la COVID-19 grave son la presencia de síntomas cardiorrespiratorios o mucocutáneos en el paciente con SIM-PedS, frente a pacientes con sólo sintomatología respiratoria[19]. La afectación cardiaca, probablemente el aspecto más preocupante, aparece en algo más de un tercio de los pacientes, principalmente en forma de disfunción ventricular izquierda y alteraciones coronarias, aunque, en la gran mayoría, las alteraciones desparecen en el seguimiento unos meses tras el alta.

En cuanto a otras complicaciones, en niños hospitalizados por COVID-19, se ha encontrado una frecuencia muy variable de enfermedad grave definida por necesidad de ingreso en UCI (desde el 1,6% en China o Turquía hasta el 31% en una población de adolescentes de EE. UU.) en probable relación con la alta heterogeneidad de las muestras. Teniendo en cuenta a la población de todos los estudios encontrados que evalúan esta variable, excluyendo los centrados específicamente en SIM-PedS, precisaron ingreso en UCI un 11,6% del total de niños ingresados con COVID-19 (29 estudios, 7582 pacientes). El riesgo de mal pronóstico se ha asociado con diversos factores con resultados variables entre distintos estudios: edad diferente a 1-4 años (especialmente los menores de un mes), sexo masculino, padecer enfermedades de base, SIM-PedS, síndrome de distrés respiratorio (SDRA), el dolor abdominal, daño renal, elevación de PCR o dímero-D y la linfopenia. Los fenómenos tromboembólicos aparecen en algo más del 1% de los niños ingresados y en general asociados a factores de riesgo conocidos para esta complicación[20]. Las complicaciones neurológicas graves aparecen en 2,5-5% de los pacientes pediátricos ingresados por COVID-19 (1/5 de ellos con enfermedades neurológicas previas). Las más frecuentes son la encefalitis, los accidentes cerebrovasculares y el Síndrome de Guillain Barré[21]. Destaca en esta actualización un mayor volumen de estudios sobre síntomas persistentes meses tras la enfermedad aguda, aunque la mayoría basados en entrevistas telefónicas y con alto riesgo de sesgos. Los síntomas más descritos son: fatiga, intolerancia al ejercicio e insomnio. Otras manifestaciones pueden ser tos, cefalea, dificultad para concentrarse y otros síntomas neuropsicológicos, síntomas digestivos y dolores óseos o musculares[22, 23].

Con respecto a la afectación perinatal por COVID-19, las nuevas publicaciones no cambian mucho lo encontrado previamente. Los hijos de gestantes COVID-19 tienen mayor riesgo de ingresar en UCI y mayor morbilidad, aunque no se ha demostrado un aumento de la mortalidad neonatal. Se ha encontrado relación entre el parto por cesárea y el riesgo de test positivo en el recién nacido de las gestantes COVID-19, pero no con la lactancia materna exclusiva[24]. En los estudios encontrados sobre riesgos perinatales, no se ha realizado análisis mulitivariable ni ajuste por posibles factores de confusión por lo que todos estos resultados deben ser valorados con cautela. No se han encontrado nuevos datos sobre la clínica de los recién nacidos con resultado positivo para SARS-CoV-2.

Pruebas diagnósticas

1.1. Pruebas microbiológicas

Se mantiene la RT-PCR como prueba de elección para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. La muestra preferente sigue siendo la procedente de tracto respiratorio, pero las muestras de saliva tienen una validez similar, aunque un poco inferior, a las de nasofaringe (sensibilidad [S] 83,2% (IC 95: 74,7 a 91,4); especificidad [E] 99,2% [IC 95: 98,2 a 99,8]) por lo que se establece una recomendación débil a favor para su uso en entornos de baja prevalencia[25, 26].

En cuanto a las pruebas antigénicas en pacientes asintomáticos muestran una S ponderada de 58,1%; IC 95: 40,2 a 74,1% y un E ponderada 98,9%; IC 95: 93,6% a 99,8%. En individuos asintomáticos sin contacto la S no alcanza el 40%. La calidad de la evidencia encontrada es moderada/ baja. Se concluye que se puede recomendar la realización de una prueba antigénica seriada en pacientes asintomáticos con contacto conocido con el SARS-CoV-2, en cambio no se puede recomendar la prueba antigénica para pacientes asintomáticos sin contacto conocido por el escaso rendimiento de la prueba[27].

1.2. Pruebas serológicas

En una búsqueda bibliográfica realizada el 12 de septiembre de 2021, no se encontraron artículos de la suficiente calidad metodológica que modifiquen las recomendaciones dadas en la anterior guía. Para tal búsqueda se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y guías de práctica clínica.

Como novedad aparece un estudio realizado por Hoschler *et al*.[28] donde se han analizado la S y la E de la determinación de anticuerpos IgG mediante muestra de fluido oral, obteniendo una S del 80% (IC 95: 71% a 88%) y una E del 99% (IC 95: 98 a 100%). La determinación se realizó en 746 niños en Reino Unido, asintomáticos, y se utilizó como patrón de referencia la determinación serológica con el test Abbot Architect SARS-CoV-2 IgG kit ®. Podría ser útil para determinar la seroprevalencia, aunque no se conoce la cinética de anticuerpos mediante la determinación con este kit.

1.3. Pruebas analíticas

No se ha encontrado ninguna novedad relevante.

1.4. Pruebas de imagen

No se han encontrado novedades relevantes. La revisión sistemática Cochrane de Islam *et al*.[29] concluye que los resultados de S de las pruebas radiológicas son buenos: 87,9% para la TC, 80,6% la Rx tórax y 86,4% en la ecografía; con una E más moderada del 80%, 71,5% y 54,6% respectivamente, ya que los hallazgos radiológicos son indistinguibles de otras infecciones víricas.

Prevención

1.1. Mascarillas

En el documento inicial se describió la evidencia encontrada hasta marzo de 2021 sobre la efectividad del uso de las mascarillas en la prevención de la transmisión de enfermedades respiratorias. Los estudios observacionales incluidos encontraban un efecto preventivo importante en la reducción del riesgo de transmisión de enfermedades virales, incluido el SARS-CoV-2, más evidente con las mascarillas tipo N95 o equivalente. Sin embargo, los ensayos clínicos evaluados no encontraban dicho efecto protector. La calidad de la evidencia GRADE se consideró baja. No se encontraron estudios sobre niños, aunque estos formaban parte en la población de estudio de algunos estudios comunitarios.

Para esta actualización se han incorporado dos estudios: un estudio de cohortes retrospectivo con personal sanitario (n=1440) y un gran ensayo clínico comunitario en Bangladesh (342 126 adultos).

Los resultados del estudio de cohortes retrospectivo[30] (Li A, *et al.*) muestran, de forma similar al resto de estudios observacionales previos, que el uso de las mascarillas se asoció a menor riesgo de contagio por el SARS-CoV-2, tanto en el caso de las mascarillas N95 (OR: 0,5; IC 95: 0,28 a 0,90) como en el de las quirúrgicas (OR: 0,45; IC 95: 0,29 a 0,72).

El estudio de Abaluck J, *et al*.[31] es un gran ensayo clínico aleatorizado comunitario y el único de los ensayos clínicos evaluados hasta el momento que ha encontrado un efecto protector de las mascarillas. Se realizaron distintas actividades en el grupo de intervención (GI) para promocionar el uso de las mascarillas quirúrgicas e higiénicas en lugares públicos (300 aldeas, n= 178 288). El grupo control (GC) estaba compuesto, asimismo, por 300 aldeas (n = 163 838). El uso de las mascarillas en las aldeas del GI aumentó de forma significativa tras la intervención frente al grupo control (GI: 42%; GC: 13%). Este aumento en el uso de la mascarilla se acompañó de una menor seroprevalencia sintomática (síntomas de COVID-19 informados con presencia de anticuerpos frente al SARS-CoV-2) en las aldeas de la intervención en comparación con las aldeas control (razón de prevalencias ajustada: 0,907; IC 95: 0,817 a 0,997). El efecto fue mayor en los mayores de 60 años (razón de prevalencias ajustada: 0,65; IC 95 0,46 a 0,85).

Aunque se trata de un ensayo clínico de buena calidad, la variable de resultado es una aproximación al diagnóstico de COVID-19 durante el periodo del estudio y podría ser causa de sesgo. Por otra parte, al tratase de un ensayo aleatorizado comunitario no es posible conocer el efecto del uso de mascarillas a nivel individual.

En resumen, los artículos incluidos en esta actualización no modifican la valoración de calidad GRADE ni las recomendaciones sobre el uso de las mascarillas del documento original. Lo más reseñable es la incorporación de un gran ensayo clínico comunitario que muestra un efecto protector de las mascarillas ya que, hasta la actualidad, la evidencia existente provenía únicamente de estudios observacionales.

1.2. Lactancia y transmisión vertical

En la primera edición de la guía, se analizaron varios aspectos del periodo neonatal.

El riesgo de transmisión vertical de SARS-CoV-2 desde la madre infectada es muy bajo y en nuevos estudios encuentran gran variabilidad en cuanto a la recogida de muestras, contacto postparto y otros factores[32].

En cuanto a la presencia de SARS-CoV-2 en leche materna o transmisión a través del amamantamiento, los nuevos estudios corroboran los hallazgos previos. Concluyen que la lactancia materna es segura y destacan la transmisión de anticuerpos.[33, 34]

Se añade que tras el inicio de la vacunación se han publicado estudios que analizan la presencia de anticuerpos vacunales en la leche materna. En un estudio se encuentra en la leche materna IgG e IgA anti-SARS-CoV-2.[35].

En resumen, no se han encontrado cambios en cuanto al riesgo muy bajo de transmisión vertical y no hay diferencia en cuanto a la positividad SARS-CoV-2 en el recién nacido entre los partos vaginales o por cesárea. Existe moderada evidencia que sugiere la no transmisión de SARS-CoV-2 a través de la leche materna. En las madres vacunadas, los anticuerpos vacunales se transmiten a través de la leche materna.

1.3. Colegios

En la primera edición de la guía se planteó la pregunta acerca de la eficacia del cierre de los colegios para disminuir la incidencia y gravedad de la pandemia por SARS-CoV-2. En esta edición se ha planteado una nueva pregunta acerca de si la reapertura de los colegios y la vuelta a la actividad docente presencial influyen negativamente en la evolución de la pandemia de COVID-19.

Se han publicado nuevos estudios[36, 37, 38] en los que describe que las reaperturas, siempre que se hayan seguido las adecuadas medidas de higiene y distancia social, no parecen tener efectos perjudiciales, aunque la mayoría de los estudios dejan abierta la puerta a que el comportamiento de las nuevas variantes del virus pueda modificar estos resultados. Paralelamente, numerosos estudios resaltan las consecuencias negativas que sobre diferentes aspectos de la salud global infanto-juvenil ha tenido el cierre de los colegios[39, 40]. Estos datos, junto con la incertidumbre de sus efectos positivos sobre incidencia y mortalidad, hacen que la recomendación final de mantener abiertas las escuelas sea la predominante.

En resumen, con las pruebas disponibles, la reapertura de los colegios y la vuelta a la actividad docente presencial no se asocia con un incremento en la transmisión comunitaria de COVID-19

siempre que se apliquen adecuadamente las medidas de higiene y distancia social, especialmente en situaciones de incidencia comunitaria baja. La aparición de nuevas variantes del virus no permite afirmar de forma categórica que esto siga siendo así en los próximos meses.

Tratamiento

No ha habido novedades en cuanto a la falta de eficacia de hidroxicloroquina y cloroquina; los resultados de ensayos en marcha publicados confirman la desfavorable relación riesgo-beneficio.

Respecto al uso de corticoides, en esta actualización no se ha encontrado información relevante. Se han publicado los datos definitivos de dos estudios preliminares con información más detallada, una nueva RS que no sólo incluía ECA y otra RS que incluía solo 6 de los 9 estudios evaluados en este documento y dos nuevos estudios con muestras pequeñas, con muy poco peso[41, 42]. Por lo tanto, no hay cambios en las recomendaciones previas en espera aún de la posibilidad de revisar estas recomendaciones cuando se disponga de estudios en población pediátrica y en pacientes con clínica más leve.

Hemos ampliado la información referente al tocilizumab (TCZ). La eficacia de la utilización de antagonistas de la interleuquina 6 (IL-6) se describió en varios estudios, especialmente ECAs, en los que la utilización de TCZ en la neumonía por COVID-19 no se sustentaba en pruebas concluyentes de que disminuyese la mortalidad. Con la evidencia disponible la recomendación fue débil en contra del TCZ considerando su ausencia de eficacia.

Posteriormente, en una revisión sistemática con metanálisis de la Organización Mundial de la Salud[43] de julio de 2022, revisa la asociación de la administración de antagonistas de IL-6 (TCZ o sarilumab) y la mortalidad por todas las causas a los 28 días. Los resultados de la RS estiman que TCZ disminuye mínimamente la mortalidad y el riesgo de ventilación mecánica, aunque no está clara la relación riesgo-beneficio. Por ello, hemos retirado la recomendación débil en contra de los bloqueadores del receptor de la interleuquina 6; a falta de más información no podemos hacer recomendaciones a favor o en contra para la edad pediátrica.

Nuevos estudios incorporados a una revisión sistemática[44] confirman que no hay pruebas de la eficacia del plasma hiperinmune o las inmunoglobulinas, por lo que no se han cambiado las recomendaciones en contra previamente emitidas.

En cuanto a la eficacia de otros tratamientos, la evidencia encontrada sigue siendo indirecta y de calidad muy baja, por limitaciones metodológicas o imprecisión. Sólo casirivimab+imdevimab[45, 46], molnupiravir[47] y calcifediol[48] han mostrado resultados favorables. Estos tratamientos deberían ser valorados en estudios pediátricos antes de emitir recomendaciones generales para su uso en la práctica clínica. Remdesivir intravenoso sólo ha mostrado efecto en pacientes ambulatorios, reduciendo el riesgo de ingreso. No se han modificado las recomendaciones en contra de usar otros tratamientos (ritonavir/lopinavir, remdesivir, favipiravir, umifenovir, ácido alfa-lipoico, baloxavir-marboxil, bavirina, alfa-interferón, ruxolitinib, colchicina, febuxostat, beta 1a-interferón, azvudina, leflunomida, ribavirina).

Para el SIM-PedS, se ha encontrado nueva evidencia de muy baja calidad, por ser observacional e inconsistente, para la comparación de inmunoglobulinas intravenosas con o sin corticoides, que no permite establecer preferencias entre ambas opciones.[49, 50, 51] Asimismo, existe evidencia de muy baja calidad por ser observacional e imprecisa a favor de la monoterapia con corticoides en comparación con las inmunoglobulinas intravenosas. Se han modificado las recomendaciones previas, aconsejando valorar el uso de inmunoglobulinas intravenosas en el SIM-PedS, con vigilancia de la evolución, recurriendo a rescate con corticoides si hay un empeoramiento clínico. En un escenario de restricción al uso de las inmunoglobulinas, los corticoides en monoterapia serían una alternativa a valorar, recurriendo a tratamiento combinado según evolución.

Vacunas

La sección de vacunas se modifica continuamente, lo que ha conllevado rehacer el capítulo casi al completo.

En el análisis del estado actual del proceso de fabricación de la vacuna contra la COVID-19, se han eliminado los estudios de fase 1 y 2, centrándonos en los de fase 3 y 4 y se han añadido nuevas vacunas, como la vacuna de Janssen (Johnson and Johnson) y Novavax.

En la eficacia y la efectividad de la vacunación contra el SARS-CoV-2, se han añadido nuevas evidencias de todas las vacunas publicadas hasta diciembre de 2021, se ha rehecho la eficacia y efectividad de las vacunas más importantes. Se ha añadido un epígrafe de comparación de la eficacia de las vacunas más importantes considerando las medidas de impacto absolutas y relativas. Se han añadido las nuevas cepas del virus y la posible cobertura vacunal.

Lo más destacado en esta actualización es la publicación de estudios de eficacia de las vacunas en niños y adolescentes con vacunas de ARN. Con la vacuna Comirnaty se ha publicado un ensayo clínico multinacional, con datos de seguimiento a 6 meses tras la segunda dosis que incluye participantes de 12 años o más[52]. La eficacia vacunal frente a COVID-19 sintomático es de 91,1% (IC 95: 88,8% a 93,0%). Por otro lado, se publica un ECA fase 3[53], aleatorizado y controlado con placebo con adolescentes de 12 a 15. Se obtuvo una efectividad vacunal observada del 100% (IC 95: 75,3% a 100%) en la prevención de COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio. Además, en noviembre de 2021 se publican resultados de esta misma vacuna (Comirnaty) en un ECA fase 1-2-3 en niños de 5 a 11 años[54] observando una eficacia vacunal del 90,7% (IC 95: 67,4% a 98,3%); no hubo casos de COVID-19 grave ni de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS).

En junio de 2021 se publica un ECA de fase 2/3[55], con adolescentes de 12 a 17 años que reciben dos dosis de la vacuna MODERNA separadas 28 días y adolescentes que reciben dos dosis de placebo. Obtienen una eficacia vacunal del 93,3% (CI 95: 47,9% a 99,9%) tras 14 días de la segunda dosis para casos sintomáticos y del 39,2% (CI 95: −24,7% a 69,7%) para casos asintomáticos.

Otra novedad son las evidencias en vacunación a embarazadas. Los datos de eficacia son comparables con la población general sin objetivar efectos adversos en el feto y ni en la embarazada.

En el apartado de duración de la inmunidad inducida por la vacunación contra el SARS-CoV-2, se han añadido nuevas evidencias sobre la duración de la inmunidad, que en la primera edición apenas existían.

En cuanto a los efectos adversos de la vacunación contra el SARS-CoV-2 se han añadido nuevas evidencias como los tromboembolismos arterial y venoso y las mio/pericarditis.

En la pregunta de qué pauta de vacunación es la más adecuada se han actualizado las pautas de vacunación de la vacuna del mismo fabricante, así como las pautas mixtas.

En resumen: los datos de eficacia en población adolescente, a partir de 12 años, son cercanos al 100%, con seguridad e inmunogenicidad comparables a otras poblaciones. Las vacunas han mostrado que son seguras, con efectos secundarios transitorios, generalmente leves o moderados. Son excepcionales los efectos adversos graves. Los datos de eficacia en embarazadas son comparables con la población general sin objetivar efectos adversos en el feto y embarazadas.

Resumen de la actualización

En resumen, se puede decir que en el último año se han producido cambios y modificaciones, especialmente en las áreas de investigación como las vacunas frente al SARS-CoV-2. Sin embargo, en el conjunto del conocimiento alcanzado a lo largo del primer año de pandemia, las publicaciones durante el segundo año añaden nuevos datos, sin que en muchas de las áreas se produzcan modificaciones sustanciales.

Esta actualización se finaliza en diciembre de 2021, en el momento del aumento de la infección por Omicron. Esta variante ha supuesto modificaciones en cuanto a transmisión, carga de enfermedad, duración, contagiosidad, edades de afectación. Será necesario seguir estudiando y actualizando los documentos acerca de la infección por SARS-CoV-2 y de esta manera poder estar preparados para abordar de forma eficaz las posibles nuevas infecciones.

Agradecimiento

Al grupo de Pediatría Basada en la Evidencia, de la AEP y de la AEPap que, de forma desinteresada y compaginándolo con la enorme carga asistencial que ha supuesto esta pandemia, ha podido crear este documento y actualizarlo en un tiempo record. A los revisores externos que con sus aportaciones han enriquecido los contenidos. A las sociedades de pediatría que publican los contenidos y apoyan estas iniciativas. A GuíaSalud que ha valorado este documento y lo ha publicado en el conjunto de Guías. A los lectores, que a través de las redes sociales nos hacen llegar sus opiniones. Y a la sociedad en general, especialmente a las familias, los niños y jóvenes, que con su confianza en los pediatras hacen que sigamos trabajando en

buscar las mejores respuestas ante los retos sanitarios como el que nos ha tocado vivir desde el comienzo de esta pandemia de COVID-19.

Todo esto hace recordar la frase: “Caminando solo, se va más deprisa, pero juntos se llega más lejos”.

Bibliografía

1. Ochoa Sangrador C, Pérez-Moneo Agapito B, Fernández Rodríguez MM. COVID-19 en Pediatría: investigación, publicaciones y evidencia. Evid Pediatr. 2021;17:14.

2. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A (eds.). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. En: The GRADE Working Group [en línea] [consultado el 07/06/2021]. Disponible en: www.guidelinedevelopment.org/handbook

3. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [Febrero 2018]. Disponible en: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo]

4. COVID-19 en Pediatría. Valoración critica de la evidencia. Marzo 2021. Disponible en https://portal.guiasalud.es/gpc/610-covid-19-pediatria/

5. González Rodríguez P, Pérez-Moneo Agapito B, Albi Rodríguez MS, Aizpurua Galdeano P, Aparicio Rodrigo M, Fernández Rodríguez M y col. COVID-19 en pediatría: valoración crítica de la evidencia. An Ped. 2021; 95: e1 207-e1-207.e13.

6. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 25]. Available from: https://covid19.who.int/table

7. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 21]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-rapid-increase-sars-cov-2-variant-united-kingdom

8. Center for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. Science Brief: Omicron (B.1.1.529) Variant [Internet]. CDC. 2021 [cited 2022 jan 18]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicron-variant.html#print

9. Brandal L T, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U et al .Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. Euro Surveill. 2021;26(50):pii=2101147. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147

10. United Kingdom Health Security Agency. Risk assessment for SARS-CoV_2 variant: Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529).London: UK Health Security Agency. [Accessed: 8 Dec 2021].Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1038442/3_December-2021-risk-assessment-for-SARS_Omicron_VOC-21NOV-01_B.1.1.529.pdf

11. Morshed MM, Sarkar SK. Common factors of COVID-19 cases and deaths among the most affected 50 countries. Diabetes Metab Syndr 2021;15:102247.

12. Allan-Blitz L-T, Goldbeck C, Hertlein F, Turner I, Klausner JD. Association of Lower Socioeconomic Status and SARS-CoV-2 Positivity in Los Angeles, California. J Prev Med Public Health 2021;54:161–5.

13. Musa OAH, Chivese T, Bansal D, Abdulmajeed J, Ameen O, Islam N, et al. Prevalence and determinants of symptomatic COVID-19 infection among children and adolescents in Qatar: a cross-sectional analysis of 11 445 individuals. Epidemiol Infect [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 26];149:e193. Available from: /pmc/articles/PMC8387684/

14. Almuzaini Y, Alsohime F, Subaie S, Temsah M, Alsofayan Y, Alamri F, et al. Clinical profiles associated with SARS-CoV-2 infection and complications from coronavirus disease-2019 in children from a national registry in Saudi Arabia. Ann Thorac Med. 2021;16:280–6.

15. ISARIC Clinical Characterisation. COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: results from the ISARIC prospective multinational observational study. Infection. 2021;49:889–905.

16. Venn A, Schmidt J, Mullan P. Pediatric croup with COVID-19. Am J Emerg Med [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 9];43:287.e1-287.e3. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675720308299

17. Duque MP, Lucaccioni H, Costa C, Marques R, Antunes D, Hansen L, et al. COVID-19 symptoms: a case–control study, Portugal, March–April 2020. Epidemiol Infect. 2021;149:e54.

18. Shi Q, Wang Z, Liu J, Wang X, Zhou Q, Li Q, et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021;41:101155.

19. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. JAMA. 2021;325:1.

20. Aguilera-Alonso D, Murias S, Martínez-de-Azagra Garde A, Soriano-Arandes, A, Pareja M, Otheo E, et al. Prevalence of thrombotic complications in children with SARS-CoV-2. Arch Dis Child [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 13];106:1129–32. Available from: http://adc.bmj.com/

21. Ray STJ, Abdel-Mannan O, Sa M, Fuller C, Wood GK, Pysden K, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. Lancet Child Adolesc Heal. 2021;

22. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Gamirova A, Shikhaleva A, Andreeva M, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. Eur Respir J. 2022;59:2101341.

23. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. Lancet Child Adolesc Heal. 2021;5:e22–3.

24. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr. 2021;175:1.

25. Trobajo-Sanmartín C, Adelantado M, Navascués A, Guembe MJ, Rodrigo-Rincón I, Castilla J, et al. Self-collection of saliva specimens as a suitable alternative to nasopharyngeal swabs for the diagnosis of SARS-CoV-2 by RT-qPCR. J Clin Med. 2021;10:1-9.

26. Fougère Y, Schwob JM, Miauton A, Hoegger F, Opota O, Jaton K, et al. Performance of RT-PCR on Saliva Specimens Compared With Nasopharyngeal Swabs for the Detection of SARS-CoV-2 in Children: A Prospective Comparative Clinical Trial. Pediatr Infect Dis J. 2021;40:e300-4.

27. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3:CD013705

28. Hoschler K, Ijaz S, Andrews N, Ho S, Dicks S, Jegatheesan K, et al. SARS Antibody Testing in Children: Development of Oral Fluid Assays for IgG Measurements. Microbiol Spectr. 10:e00786-21

29. Islam N, Salameh J-P, Leeflang MM, Hooft L, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. The Cochrane database of systematic reviews. 2020;11:CD013639

30. Li A, Slezak J, Maldonado AM, Concepcion J, Maier CV, Rieg G. SARS-CoV-2 Positivity and Mask Utilization Among Health Care Workers. JAMA Netw Open; 4 : e2114325. Epub ahead of print 2021. DOI 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.14325

31. Abaluck J, Kwong LH, Styczynki A, Haque A, Kabir MA, Bates-Jefferys E, et al. Impact of community masking on COVID-19: A cluster-randomized trial in Bangladesh. Science 2022; 375(6577): eabi9069.

32. Musa SS, Bello UM, Zhao S, Abdullahi ZU, Lawan MA, He D. Vertical transmission of sars-cov-2: A systematic review of systematic reviews. Viruses 2021; 13: 1–20.

33. Shlomai NO, Kasirer Y, Strauss T, Smolkin T, Marom R, Shinwell ES, et al. Neonatal SARS-CoV-2 infections in breastfeeding mothers. Pediatrics 2021; 147: e2020010918

34. Bäuerl C, Randazzo W, Sánchez G, Selma-Royo M, García Verdevio E, Martínez L, et al. SARS-CoV-2 RNA and antibody detection in breast milk from a prospective multicentre study in Spain. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed 2021; fetalneonatal-2021-322463.

35. Romero Ramírez DS, Lara Pérez MM, Carretero Pérez M, Suárez Hernández MI, Martín Pulido S, Pera Villacampa L, et al. SARS-CoV-2 Antibodies in Breast Milk After Vaccination. Pediatrics 2021; 148: e2021052286.

36. Villani A, Coltella L, Ranno S, Bianchi di Castelbianco F, Murru PM, Sonnino R, et al. School in Italy: a safe place for children and adolescents. Ital J Pediatr 2021; 47: 23.

37. Viner R, Waddington C, Mytton O, Booy R, Ladhani S, Panovska-Griffiths J, et al. Transmission of SARS-CoV-2 by Children and Young People in Households and Schools: A Meta-Analysis of Population-Based and Contact-Tracing Studies. J Infect line ahead print 2021; S0163-4453: 00633–2.

38. Walsh S, Chowdhury A, Braithwaite V, Russell S, Birch JM, Ward JL, et al. Do school closures and school reopenings affect community transmission of COVID-19? A systematic review of observational studies. medRxiv 2021; 11: e053371.

39. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2020; 59: 1218-1239.e3.

40. Ten Velde G, Lubrecht J, Arayess L, Van Loo C, Marijn Hesselink |, Reijnders D, et al. Physical activity behaviour and screen time in Dutch children during the COVID-19 pandemic: Pre-, during-and post-school closures. Pediatr Obes 2021; 16: e12779.

41. Cordeiro LP, Linhares EONN, Nogueira FGO, Moreira-Silva D, Medeiros-Lima DJM. Perspectives on glucocorticoid treatment for COVID-19: a systematic review. Pharmacol Rep PR. 73(3):728-35.

42. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, et al. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 100(20):e25719

43. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 326(6):499-518.

44. Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus. In: Network WBR, ed. 2017. Fecha de consulta Enero 2022. https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf).

45. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); [citado 29 de diciembre de 2021]. Disponible en: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.15.21258542

46. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2 de diciembre de 2021;385(23):e81

47. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. NEJMoa2116044.

48. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020; 203:105751.

49. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. Pediatric Infectious Disease Journal. Pediatr Infect Dis J. 2020; 39:e340-e346.

50. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. N Engl J Med. 1 de julio de 2021;385:23-34.

51. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. N Engl J Med. 385(1):11-22.

52. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. N Engl J Med. 2021;385:1761–73.

53. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. 2021;385:239–50.

54. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. N Engl J Med. 2021.

55. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. 2021.

Grupo de trabajo. Autoría y colaboraciones

Miembros del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE) que trabajan en el informe de la COVID-19. Marzo 2021

Pediatras de Atención Primaria

- Pilar Aizpurua Galdeano. Centro de salud Ondarreta. San Sebastián.
- María Aparicio Rodrigo. Centro de salud Entrevías. Madrid.
- Jaime Javier Cuervo Valdés. Centro de salud Ciudad Jardín. Badajoz.
- Ana Isabel Díaz Cirujano. Centro de salud Rosa Luxemburgo. Madrid.
- María Jesús Esparza Olcina. Madrid.
- María Mercedes Fernández Rodríguez. Centro de salud Potes. Madrid.
- Paz González Rodríguez. Centro de salud Barrio del Pilar. Madrid
- Blanca Juanes de Toledo. Centro de salud Collado Villalba. Madrid.
- Victoria Martínez Rubio. Centro de salud Los Fresnos. Torrejón de Ardoz. Madrid
- Eduardo Ortega Páez. UGC Maracena. Distrito Metropolitano. Granada.
- Leo Perdikidis Olivieri. Centro de salud Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid.
- Enrique Rodríguez-Salinas Pérez. Centro de salud Colmenar Viejo Norte. Madrid
- Juan Ruíz-Canela Cáceres. Sevilla.

Pediatras de Atención Hospitalaria

- María Salomé Albi Rodríguez. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- Sergio Flores Villar. Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Barcelona.
- Álvaro Gimeno Díaz de Atauri. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
- Javier González de Dios. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.
- Rafael Martin Masot. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga
- Carlos Ochoa Sangrador. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora
- Giordano Pérez Gaxiola. Hospital Pediátrico de Sinaloa "Dr. Rigoberto Aguilar Pico". México
- Begoña Pérez-Moneo Agapito. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid
- María José Rivero Martín. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Miembros del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE) que trabajan en el informe de la COVID-19. Febrero 2022

Pediatras de Atención Primaria

- Pilar Aizpurua Galdeano. Centro de salud Ondarreta. San Sebastián.
- María Aparicio Rodrigo. Centro de salud Entrevías. Madrid.
- Jaime Javier Cuervo Valdés. Centro de salud Ciudad Jardín. Badajoz.
- María Jesús Esparza Olcina. Madrid.
- María Mercedes Fernández Rodríguez. Centro de salud Potes. Madrid.
- Garazi Fraile Astorga. Centro de salud Portillo. Valladolid.
- Paz González Rodríguez. Centro de salud Barrio del Pilar. Madrid
- Blanca Juanes de Toledo. Centro de salud Collado Villalba. Madrid.
- Victoria Martínez Rubio. Centro de salud Los Fresnos. Torrejón de Ardoz. Madrid
- Eduardo Ortega Páez. UGC Maracena. Distrito Metropolitano. Granada.
- Leo Perdikidis Olivieri. Centro de salud Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid.
- Enrique Rodríguez-Salinas Pérez. Centro de salud Colmenar Viejo Norte. Madrid
- Juan Ruíz-Canela Cáceres. Sevilla.

Pediatras de Atención Hospitalaria

- María Salomé Albi Rodríguez. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- Sergio Flores Villar. Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Barcelona.
- Álvaro Gimeno Díaz de Atauri. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
- Javier González de Dios. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.
- Rafael Martin Masot. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga
- Carlos Ochoa Sangrador. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora
- Giordano Pérez Gaxiola. Hospital Pediátrico de Sinaloa "Dr. Rigoberto Aguilar Pico". México
- Begoña Pérez-Moneo Agapito. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid
- María José Rivero Martín. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Revisores externos

- María Rosa Albañil Ballesteros. Pediatra de Atención Primaria. CS Cuzco, Fuenlabrada. Madrid. Coordinadora Grupo de patología infecciosa. AEPap
- Cristina Rodríguez Arranz. Pediatra de Atención Primaria. C.S. La Guindalera. La Rioja
- Cristina Calvo Rey. Pediatra. Jefe de Sección. Servicio de Pediatría. Enfermedades infecciosas y tropicales. Hospital Universitario La Paz
- Begoña Domínguez Aurrecoechea. Pediatra. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Equipo coordinador de PAPenRed, la Red de Investigación en pediatría de atención primaria de la AEPap
- Mercedes de la Torre. Pediatra. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid
- Juan Arnáez. Departamento de Pediatría (Neonatología), Complejo Asistencial Universitario de Burgos
- Alberto García Salido. Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid
- José María Eirós Bouza. Departamento de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. Centro Nacional de Gripe de Valladolid
- Pedro Alcalá Minagorre. Pediatra. Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Alicante. Presidente de SEPIH
- Mirella Gaboli. Neumología y alergología pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. IBIS-Instituto de Biomedicina de Sevilla. Sevilla
- Cinta Moraleda Redecilla. Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de octubre. Fundación para la Investigación Biomédica Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. Coordinadora grupo de trabajo EPICO
- Javier Soriano. Pediatra de Atención Primaria
- Ángel Hernández Merino. Pediatra de Atención Primaria, Asesor del CAV-AEP

Preguntas para responder

2. Epidemiologia

2.1. ¿Cuál es la seroprevalencia con el virus SARS-CoV-2?

2.2. ¿Cuál es la incidencia de enfermedad clínica COVID-19?

2.3. ¿Cuál es la tasa global de mortalidad/letalidad por COVID-19?

2.4. ¿Cuáles son los mecanismos de transmisión del virus SARS-CoV-2?

2.5. Factores de riesgo que predisponen a desarrollar COVID-19.

3. Clínica

3.1. ¿Qué síntomas y signos presentan los niños tras la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19?

3.2. ¿Cuál es la prevalencia de cada síntoma en niños y adolescentes con COVID-19 confirmada?

3.3. ¿Qué casos con infección por COVID-19 deberían derivarse al hospital?

3.4. ¿Existen secuelas o complicaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 en la edad pediátrica?

3.5. ¿Cuál es la clínica neonatal tras infección por SARS-CoV-2/ COVID-19?

4. Diagnóstico

4.1. ¿Cuál es la utilidad de las pruebas microbiológicas disponibles?

- 4.1.1. En pacientes de 0 a 18 años con sospecha de COVID-19 ¿qué pruebas complementarias deben realizarse para establecer el diagnóstico de infección?
- 4.1.2. En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la muestra para PCR y el tipo de prueba PCR, influyen en la confirmación del diagnóstico?
- 4.1.3. En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas de detección de antígenos, frente a hacer PCR, sirve para la confirmación del diagnóstico?

4.2. ¿Cuál es la utilidad de las pruebas serológicas disponibles?

- 4.2.1. En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de serología, frente a no hacerla, tiene utilidad diagnóstica?
- 4.2.2. En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas rápidas de anticuerpos, frente a no hacerlas, tiene utilidad diagnóstica?

4.3. ¿Qué alteraciones analíticas se producen en los niños con COVID-19?

- 4.3.1. En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de analítica, frente a no hacerla, tiene utilidad en el diagnóstico?

4.4. ¿Qué alteraciones radiológicas y ecográficas podemos encontrar en los niños con COVID-19?

- 4.4.1. En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas radiológicas, frente a no hacerlas, tiene utilidad en el diagnóstico?

5. Tratamiento

5.1. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, hidroxicloroquina o cloroquina son eficaces?

5.2. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, los corticoides son eficaces?

5.3. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, el tocilizumab es eficaz?

5.4. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, el plasma hiperinmune o las inmunoglobulinas son eficaces?

5.5. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, los antivirales y otros tratamientos (remdesivir, ritonavir/lopinavir, favipiravir, umifenovir, ácido alfa-lipoico, baloxavir-marboxil, bavirina, alfa-Interferón, ruxolitinib, colchicina, febuxostat, beta 1a-interferón, azvudina, leflunomida, ribavirina y calcifediol) son eficaces?

5.6. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 con o sin síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS) asociado a la infección por SARS-CoV-2 existe algún tratamiento efectivo?

5.7. Intervenciones no analizadas.

6. Prevención

6.1. Mascarillas

- 6.1.1. ¿Son efectivas las mascarillas (quirúrgicas o similares/N95 o similares) para disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19 en niños?
- 6.1.2. ¿Son efectivas las mascarillas higiénicas para disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19 en niños?
- 6.1.3. ¿Qué efectos adversos se derivan del uso de las mascarillas?

6.2. Transmisión vertical, lactancia y medidas preventivas

- 6.2.1. El recién nacido hijo de madre SARS-CoV-2 positiva, ¿qué riesgo tiene de infección?
- 6.2.2. En recién nacidos de madre SARS-CoV-2 positiva ¿influye el tipo de parto en los resultados del recién nacido?
- 6.2.3. El recién nacido hijo de madre SARS-CoV-2 positiva ¿puede ser alimentado con lactancia materna?
- 6.2.4. ¿Qué medidas preventivas deben establecerse en el periodo perinatal para prevenir la transmisión de SARS-CoV-2 al recién nacido?

6.3. Colegios y actividades

- 6.3.1. ¿El cierre de colegios (guarderías, escuelas primarias y secundarias) disminuye la incidencia de COVID-19 en la población general?
- 6.3.2. ¿El cierre de colegios disminuye la incidencia de la COVID-19 en los menores de 18 años?
- 6.3.3. ¿El cierre de colegios disminuye las hospitalizaciones y/o los casos graves (que precisan UCI) en la población general?
- 6.3.4. ¿El cierre de colegios disminuye la mortalidad por COVID-19 en la población?

7. Vacunas

7.1. ¿Cuál es el estado actual del proceso de fabricación de la vacuna contra la COVID-19?

7.2. ¿Cuál es la eficacia y la efectividad de la vacunación contra el SARS-CoV-2?

7.3. ¿Qué duración tiene la inmunidad inducida por la vacunación contra el SARS-CoV-2?

7.4. ¿Qué efectos adversos se derivan de la vacunación contra el SARS-CoV-2?

7.5. ¿Qué pauta de vacunación es la más adecuada?

7.6. ¿Qué grupos de población deberían recibir la vacuna contra el SARS-CoV-2?

Resumen de la calidad de la evidencia y recomendaciones

1. Epidemiología

1.1. Datos epidemiológicos

Calidad moderada	En todos los grupos de edad a nivel mundial la seroprevalencia de contacto con el virus SARS-CoV-2 es de 5,3% (IC 95: 4,2 a 6,4)
Calidad moderada	En población pediátrica (desde el nacimiento hasta los 18 años) la seroprevalencia de contacto con el virus SARS-CoV-2 es de 1,56% (IC95: 0 a 3,12)
Calidad moderada	En todos los grupos de edad a nivel mundial la incidencia de enfermedad clínica (COVID-19) es de 3512,16/100 000 habitantes
Calidad baja	En población pediátrica (desde el nacimiento hasta los 18 años) la incidencia de enfermedad clínica (COVID-19) es de 0,8-2,1% de la incidencia general
Calidad moderada	La tasa global de mortalidad (acumulada) por COVID-19 a nivel mundial es de 68,29/100 000 habitantes
Calidad moderada	La tasa global de mortalidad por COVID-19 en España es de 190,11/100 000 habitantes
Calidad moderada	La tasa global de letalidad de la COVID-19 a nivel mundial es: tasa de letalidad por casos: 2,22%; tasa de letalidad por infección: 0,68% (IC 95: 0,53 a 0,82)
Calidad moderada	La tasa global de letalidad por COVID-19 en España es: tasa de letalidad por casos: 1,94%; tasa de letalidad por infección: 1,1% (IC 95:1,0 a 1,2)
Calidad baja	La tasa de mortalidad por COVID-19 en población pediátrica a nivel mundial es menor del 0,08%
Calidad alta	La tasa de mortalidad por COVID-19 en población pediátrica de menos de 14 años en España es de 0,042/100 000 habitantes. Tasa de letalidad por casos: 0,0094%

1.2. Mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2

Calidad baja	El contagio por SARS-CoV-2 se produce principalmente a través de gotículas respiratorias (>100µm)
Calidad baja	El contagio del SARS-CoV-2 por aerosoles (<100µm) se produce principalmente en espacios cerrados
Calidad baja	Se duda del valor del contagio a través de superficies o por contacto

Calidad baja	El periodo de infectividad del virus comienza dos días antes de la clínica y puede extenderse hasta 10 días después. Es más largo en enfermos graves (solo si síntomas persistentes)
Calidad baja	Se desconoce el periodo de infectividad de individuos asintomáticos. Por ello es menos eficaz el control solo de casos y contactos y es muy importante mantener la distancia social
Calidad baja	El efecto de la contaminación sobre la transmisión del SARS CoV-2 es dudoso y se basa en estudios con alto riesgo de sesgos
Calidad baja	La carga viral en vías respiratorias altas parece menor en la población menor de 20 años

1.3. Factores de riesgo que predisponen a desarrollar COVID-19

Calidad baja	Los pacientes de mayor edad, especialmente si están institucionalizados, tienen mayor riesgo de contraer la COVID-19. Tasas/100 000: 248 (50-59 años), 3135 (>90 años), 259 (residentes en la comunidad), 10 571 (institucionalizados)
Calidad moderada	Un gran número de indicadores de inequidad social están relacionados significativamente con la incidencia y muerte por COVID-19. El índice global de vulnerabilidad social para incidencia se asocia a un incremento de riesgo (riesgo relativo [RR]: 1,14 [IC 95: 1,13 a 1,16])
Calidad muy baja	La deficiencia en los niveles de vitamina D podría ser un factor de riesgo tener un resultado positivo RT-PCR. RR: 1,77 (IC 95: 1,12 a 2,81)
Calidad muy baja	Los niños con COVID-19 tienen niveles de vitamina D significativamente más bajos (13,14 µg/L [IC 95: 4,19 a 69,28]) que los controles (34,81 µg/L [IC 95: 3,8 a 77,42])
Calidad baja	A mayor contaminación ambiental (partículas <2,5 µm) y humedad, mayor riesgo de infección. A mayor temperatura e irradiación solar, menor prevalencia de COVID-19
Calidad muy baja	A mayor altitud existe menor riesgo de infección
Calidad muy baja	Los niños asmáticos parece que tienen menor riesgo de infección por SARS-CoV-2

2. Clínica

2.1. Signos y síntomas de la infección SARS-CoV-2/ COVID-19 en pacientes pediátricos.

Calidad baja	En pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en el medio de urgencias/hospitalario y comunitario, la fiebre es el síntoma más frecuente.
Calidad baja	En pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en el medio de urgencias/ hospitalario y comunitario, predominan la tos y los síntomas respiratorios, sobre todo de vías altas.

Calidad baja	En pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en el medio de urgencias/hospitalario y comunitario los síntomas digestivos, generales y neurológicos y tienen una frecuencia variable según el entorno de asistencia.
Calidad baja	En pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en el medio de urgencias/hospitalario y comunitario se describen más síntomas generales y menos síntomas digestivos y neurológicos, siendo poco frecuentes los de piel y mucosas.
Calidad baja	En pacientes pediátricos con COVID-19, los síntomas más frecuentes fueron los síntomas respiratorios (80%).

2.2. Prevalencia de los signos y síntomas de la infección SARS-CoV-2/ COVID-19 en pacientes pediátricos.

Calidad baja	Los síntomas más frecuentes en los pacientes con COVID-19 son la fiebre, la tos y los síntomas respiratorios de vías superiores.
Calidad baja	En las series poblacionales más de la mitad de los pacientes con COVID-19 son asintomáticos.
Calidad baja	El síntoma respiratorio más frecuente del tracto respiratorio superior es la rinorrea, seguido de la odinofagia.
Calidad baja	El síntoma del tracto respiratorio inferior más frecuente es la dificultad respiratoria-disnea y a nivel digestivo los vómitos
Calidad baja	Los síntomas generales más frecuentes son la fatiga o alteración del estado general y a nivel neurológico la cefalea. Se describieron exantemas y afectación de mucosas (pacientes mayoritariamente hospitalarios del inicio de la pandemia).
Calidad baja	La diarrea incrementa un 1,4 veces el tener un test positivo (OR: 1,4[IC 95: 1,22 a 1,65]) mientras que la fatiga presenta la menor asociación (OR: 1,24 [IC 95: 1,11 a 1,39]).
Calidad baja	La presencia de síntomas respiratorios (tos o dolor de garganta) se relaciona con tener un test negativo (OR: 0,75 [IC 95: 0,67 a 0,85] y OR: 0,71 [IC 95: 0,63 a 0,80] respectivamente.
Calidad moderada	La presencia de anosmia/ ageusia aumenta 7 veces la probabilidad de tener una prueba positiva para COVID-19 (Cociente de probabilidad positiva [CPP]: 7,33 [IC 95: 3,03 a 17,76]), la presencia de náusea/ vómitos la incrementa 5 veces (CPP: 5,51 [IC 95: 1,74 a 17,43]), la cefalea de 1,5 a 2,5 veces (OR: 1,44 [IC 95: 1,29 a 1,62]; CPP: 2,49 [IC 95: 1,74 a 3,57]) y la fiebre 2 veces (CPP: 1,68 [IC 95: 1,34 a 2,11]; OR :1,96[IC 95: 1,78 a 2,18]).
Calidad moderada	El mayor valor predictivo de tener una prueba positiva para COVID-19, es para la combinación de anosmia/ ageusia, náuseas/ vómitos y cefalea con un aumento del riesgo de 66 veces (CPP: 65,92 [IC 95: 49,48 a 91,92]).

2.3. Derivación hospitalaria de los pacientes pediátricos con infección SARS-CoV-2/ COVID-19

Calidad moderada	La edad de 1 a 3 meses aumenta el riesgo de ingreso 8 veces (OR ajustada [ORa]: 7,86 (IC 95: 3,0 a 20,47).
Calidad moderada	Todos los grupos de edad tienen menos riesgo de gravedad que los lactantes menores de 1 año. Comparado con este grupo, el grupo de 2 a 6 años tiene una razón de probabilidad (Odds Ratio: [OR] de 0,30 [IC 95: 0,20 a 0,46]), el de 7 a 12 años de 0,22 (IC 95: 0,15 a 0,33) y el de 13 a 17 años de 0,26 (IC 95: 0,18 a 0,37).
Calidad moderada	La edad superior a 20 años es un factor de riesgo para el ingreso hospitalario, lo aumenta 5 veces (ORa: 5,1 [IC 95: 1,2 a 20,7]).
Calidad moderada	La prematuridad incrementa el riesgo de ingreso 3,5 veces (ORa: 3,48 [IC 95: 1,1 a 11,6]).
Calidad baja	La presencia de comorbilidad incrementa el riesgo de ingreso tres veces (OR: 2,73 [IC 95: 1,6 a 4,7]). No hay evidencia sobre otros factores de riesgo asociados.
Calidad baja	La edad menor a seis meses incrementa 2,5 veces el riesgo de tener un curso clínico más grave (OR: 2,54 [IC 95: 1,08 a 5,98]).
Calidad baja	Tener enfermedad crónica aumenta tres (OR: 2,80 [IC 95: 1,74 a 4,48]) o cuatro veces (OR: 3,82 IC 95: [2,17 a 6,71]) el riesgo de gravedad. No hay evidencia sobre otros factores de riesgo asociados.
Calidad baja	La presencia de enfermedad neurológica aumenta el riesgo de gravedad 5 veces (OR: 5,16; IC 95: 2,30 a 11,60), fue el factor con mejor valoración GRADE.
Calidad moderada	Las condiciones de inmunodeficiencia aumentan el riesgo de ingreso 3,5 veces (ORa: 3,47 [IC 95: 1,5 a 8,1]) y la diabetes mellitus y prediabetes 6,6 veces (ORa: 6,6 [IC 95: 1,1 a 39,8]).
Calidad moderada	El paciente con enfermedad digestiva portador de gastro o enterostomía, tiene un riesgo aumentado de ingreso de casi 3 veces (ORa: 2,7 [IC 95: 1,3 a 5,7]) y la presencia de asma duplica el riesgo (ORa: 2,17 [IC 95: 1,1 a 4,5]).
Calidad baja	La obesidad aumenta el riesgo de ingreso 2,5 veces y si es una obesidad grave el riesgo se cuadruplica (OR: 2,48 [IC 95: 1,2 a 5,1] y OR: 4,8 [IC 95: 1,9 a 12,1] respectivamente).
Calidad baja	La presencia de obesidad aumenta 2,5 veces el riesgo de tener un curso clínico más grave (OR: 2,54 [IC 95: 1,08 a 5,98]).
Calidad moderada	El síntoma asociado a un mayor riesgo de ingreso hospitalario es la disnea, con aumento de 6 veces (ORa: 6,6 [IC 95: 2,8 a 14,3]).
Calidad moderada	Otros síntomas asociados a un mayor riesgo de ingreso hospitalario son la fiebre (> 38ºC) o los vómitos, que incrementan el riesgo 4 veces (ORa: 3,82 [IC 95: 2,0 a 7,4] y ORa: 3,89 [IC 95: 1,5 a 10,2], respectivamente). La presencia de dolor abdominal incrementa el riesgo 3 veces (ORa: 3,01 [IC 95: 1,1 a 8,5]).

Calidad baja	La presencia de clínica gastrointestinal (OR: 2,93 [IC 95: 1,19 a 7,22]) o de SIM-PedS (OR 2,79 [IC 95: 1,84 a 4,22]), triplican la posibilidad de un peor curso clínico.
Calidad baja	La presencia de diarrea aumenta hasta 4 veces la gravedad de la enfermedad (OR: 3,97 [IC 95:1,80 a 8,73]).
Calidad baja	La presencia de dificultad respiratoria o de síndrome de distrés respiratorio aumentan el riesgo de un peor curso clínico, pero con valores muy imprecisos (OR: 8,69 [IC 95: 1,58 a 47,70] y OR: 48,29 [IC 95: 10,88 a 214,33] respectivamente).
Calidad baja	El paciente con datos de gravedad, con antecedente de infección reciente o exposición a COVID-19, puede tener un síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS).

2.4. Secuelas o complicaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la edad pediátrica

Calidad moderada	Los síntomas más frecuentes del SIM-PedS son la fiebre (≥38ºC), que es criterio diagnóstico, y los síntomas gastrointestinales, que aparecen en el 84% de los pacientes (dolor abdominal, vómitos o diarrea). Los síntomas respiratorios son menos frecuentes.
Calidad baja	En los niños diagnosticados de SIM-PedS es frecuente la afectación cardiaca. La prevalencia de disfunción ventricular izquierda significativa es de un 38% (IC 95: 34,6 a 41,5), la de aneurisma o dilatación coronaria del 20% (IC 95: 17,2 a 23,1) y de anomalías electrocardiográficas o arritmias del 28% (IC 95: 24,4 a 32,1). Casi la mitad presenta hipotensión arterial y un 38% shock.
Calidad baja	En el seguimiento a los 3-9 meses del diagnóstico de los niños con SIM-PedS y afectación cardiaca, las alteraciones se normalizan en la gran mayoría de los pacientes.
Calidad moderada	El 13% de los pacientes con SIM-PedS cumplen criterios de enfermedad de Kawasaki (EK) completa. Es frecuente encontrar alguna de las manifestaciones en el resto de los pacientes; principalmente alteraciones cutáneo-mucosas (exantema, inyección conjuntival, cambios en labios, edema/ eritema/ descamación en manos o pies).
Calidad baja	Con respecto a la EK clásica, los pacientes con SIM-PedS suelen ser algo más mayores, presentan más frecuencia de alteraciones ecocardiográficas y determinadas alteraciones analíticas (hiponatremia, trombocitopenia y linfocitopenia).
Calidad baja	Con respecto a los niños con COVID-19 sin SIM-PedS, los pacientes que sí tienen SIM-PedS son más frecuentemente obesos, de razas/ etnias distintas a la blanca y tienen mayor edad. Asimismo, presentan más elevación de reactantes de fase aguda y citopenias y requieren más ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI), soporte inotrópico y ventilación mecánica.
Calidad moderada	Con respecto a los niños con COVID-19 grave sin SIM-PedS, los pacientes que sí tienen SIM-PedS tienen menos frecuentemente RT-PCR para SARS-CoV2 positiva, afectación respiratoria aislada o

	infiltrados en la radiografía de tórax. Sin embargo, tienen con más frecuencia afectación cardiorrespiratoria, mucocutánea
Calidad moderada	Es difícil estimar el riesgo de enfermedad grave entendida como necesidad de ingreso en UCI por la alta heterogeneidad de las muestras. Aproximadamente un 11,6% de los niños hospitalizados por COVID-19 ingresó en UCI, aunque se han descrito frecuencias desde el 1,6 al 30% en las distintas series.
Calidad moderada	De los ingresos en UCI, el 34% son por SIM-PedS. Un 28% fueron diagnosticados de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). El 30% precisa ventilación mecánica invasiva y 27% no invasiva, sin que estas dos variables sean excluyentes. La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se emplea en el 2% de los niños ingresados en UCI y las drogas vasoactivas en el 29%.
Calidad baja	El riesgo de ingreso en UCI es entre 3 y 5 veces mayor en pacientes menores de un mes, en base a datos de distintos estudios: OR: 5,1 (IC 95: 1,7 a 14,9) y OR: 3,2 (IC 95: 1,4 a 7,7). Se han descrito otros posibles factores de riesgo como tener enfermedades de base, el sexo masculino, la raza hispana o negra, el dolor abdominal o la afectación de vías respiratorias bajas, pero los resultados son discordantes en los distintos estudios.
Calidad baja	El aumento de la proteína C reactiva es un factor de riesgo para ingreso en UCI (OR: 1,22; [IC 95: 1,03 a 1,43]), así como la linfopenia (ORa: 3,1; IC 95: 1,9 a 7,8) y la elevación del dímero-D se (ORa: 2,5; IC 95: 1,6 a 9,3).
Calidad baja	La disnea o dificultad respiratoria como forma de presentación es un factor de riesgo para desarrollar SDRA o precisar soporte respiratorio.
Calidad baja	La enfermedad tromboembólica afecta aproximadamente al 1% de pacientes pediátricos ingresados por COVID y en más de 2/3 se da en pacientes con factores de riesgo conocidos para esta complicación.
Calidad baja	Las complicaciones neurológicas graves aparecen en 2,5-5% de los pacientes pediátricos ingresados por COVID-19 (1/5 de ellos con enfermedades neurológicas previas). Las más frecuentes son la encefalitis, los accidentes cerebrovasculares y el Síndrome de Guillain Barré.
Calidad baja	La mortalidad en pacientes ingresados por COVID-19 es de 405 por 100 000. La mayor parte de los fallecimientos son por complicaciones de enfermedades crónicas graves sin que esté clara la causalidad directa de la COVID-19.
Calidad baja	Se han descrito cifras variables de mortalidad en los estudios que incluyen también pacientes no hospitalizados (desde 104 a 280 por cada 100 000 pacientes).
Calidad baja	Se han descrito síntomas persistentes meses tras la enfermedad aguda, fundamentalmente fatiga, intolerancia al ejercicio e insomnio. Otras manifestaciones pueden ser la cefalea, dificultad para concentrarse y otros síntomas neuropsicológicos, síntomas digestivos y dolores óseos o musculares).

2.5. Clínica neonatal tras infección por SARS-CoV-2 o COVID-19

Calidad moderada	Se ha evidenciado un aumento de las cesáreas y de prematuridad (<37 semanas de gestación) en los partos de gestantes con COVID-19, aunque no queda claro si el aumento de la prematuridad es por parto espontáneo o si se han realizado más inducciones o cesáreas programadas antes de la semana 37 con el fin de evitar riesgos para la madre o el recién nacido (RN).
Calidad baja	Los hijos de gestantes COVID-19 tienen mayor riesgo de ingresar en UCI (OR: 1,47; IC 95: 1,26 a 1,70) y de necesitar ventilación mecánica (OR: 3,51; IC 95: 1,85 a 6,65) pero no está claro que tengan mayor mortalidad (OR 2,55; IC 95: 0,99 a 6,57).
Calidad moderada	Se ha encontrado relación entre el parto por cesárea y el riesgo de test positivo en el RN de las gestantes COVID-19 (RR: 2,15; IC 95: 1,18 a 3,91) pero no con la lactancia materna exclusiva (RR: 1,10; IC 95: 0,66 a 1,85).
Calidad baja	Con los datos disponibles las infecciones asintomáticas en el periodo neonatal son más frecuentes que las infecciones con síntomas. Los síntomas de la COVID-19 en RN, cuando aparecen, suelen ser leves. Los más frecuentes son los síntomas respiratorios (taquipnea o rinitis), la fiebre y las dificultades para la alimentación.

3. Diagnóstico

3.1. Pruebas complementarias para el diagnóstico de infección

Pruebas de detección genética basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Calidad alta	La reacción en cadena de la polimerasa, con transcripción inversa (RT-PCR), se considera el patrón de oro para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. Todas las marcas comerciales de RT-PCR convencional son eficaces y con excelente correlación con la carga viral, sin que ninguna de las variantes (genes diana) tenga una sensibilidad y especificidad del 100%.
Fuerte a favor	En pacientes de 0 a 18 años con sospecha de infección por SARS-CoV-2 se recomienda realizar RT-PCR como prueba microbiológica de confirmación de la presencia de infección SARS-CoV-2
Calidad moderada	La mejor muestra para el procesamiento de RT-PCR es la obtenida de tracto respiratorio. Aunque en pacientes graves las muestras de tracto inferior mejoran la sensibilidad, en la mayoría de los pacientes presenta buen rendimiento diagnóstico la muestra nasofaríngea.
Fuerte a favor	Se recomienda que la muestra preferente para diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 sea la muestra obtenida de nasofaringe.

Tipo de prueba PCR y muestra

Calidad baja	Las muestras de saliva presentan una validez similar a las de nasofaringe (sensibilidad 83,2% (IC 95: 74,7 a 91,4); especificidad 99,2% [IC 95: 98,2 a 99,8]).

Débil a favor	Se recomienda que la muestra salivar se considere como alternativa válida en contextos ambulatorios de baja prevalencia para diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2.
Calidad baja	Las PCR rápidas presentan una sensibilidad discretamente menor que la RT-PCR convencional (sensibilidad 95,2% [IC 95: 82,7 a 98,3]; especificidad 98,9% [IC 95: 97,4 a 99,5].
Débil a favor	Se recomienda que la prueba RT-PCR rápida se haga únicamente cuando el tiempo de espera para una RT-PCR no sea asumible

Pruebas antigénicas

Calidad moderada	Las pruebas de detección antigénica presentan, en comparación con la RT-PCR convencional, una baja sensibilidad y alta especificidad. En población pediátrica se ha estimado una sensibilidad de 45,4% (IC 95: 34,1 a 57,2) y una especificidad de 99,8% (IC 99,4 a 99,9). En adultos se estima una sensibilidad de S 72,0%; IC 95: 63,7 a 79% y E 99,5%; IC 95: 98,5 a 99,8%
Débil a favor	Se recomienda que la realización de prueba de antígenos rápida en niños sea considerada como una prueba rápida, orientadora, en pacientes con sintomatología compatible de menos de 5 días de duración, debiéndose realizar una RT-PCR si el resultado es negativo y persiste la duda diagnóstica.
Calidad moderada/baja	Las pruebas antigénicas en pacientes asintomáticos muestran una S ponderada de 58,1%; IC 95: 40,2 a 74,1% y un E ponderada 98,9%; IC 95: 93,6% a 99,8%. En individuos asintomáticos sin contacto la S no alcanza el 40%
Débil a favor	Se puede recomendar la realización de una prueba antigénica seriada en pacientes asintomáticos con contacto conocido con el SARS-CoV-2
Débil en contra	No se puede recomendar la prueba antigénica para pacientes asintomáticos sin contacto conocido por el escaso rendimiento de la prueba

3.2. Pruebas serológicas

Calidad muy baja	En general, la presencia de anticuerpos en cualquier test serológico es altamente específica de la enfermedad. Los test serológicos ofrecen mejores resultados cuando se realizan después de, aproximadamente, 14 días tras el inicio de los síntomas.
Débil a favor	Se recomienda valorar el empleo de test serológicos después de 14 días tras el inicio de los síntomas y, por tanto, tienen escaso valor para diagnosticar infección aguda.
Calidad muy baja	Entre los distintos métodos, CLIA (chemiluminescence immunoassay) y ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) ofrecen mejores resultados en términos de sensibilidad que LFIA (lateral flow immunoassay), siendo CLIA ligeramente superior a ELISA.

Débil a favor	Se recomienda valorar realizar CLIA y ELISA ya que ofrecen mejores resultados en términos de sensibilidad que LFIA, siendo CLIA ligeramente superior a ELISA
Calidad muy baja	Respecto al tipo de inmunoglobulina (Ig), los test que determinan IgA presentan menor especificidad.
Débil en contra	Se recomienda no realizar test que determinan IgA puesto que presentan menor especificidad.
Calidad muy baja	Los test serológicos podrían ser una herramienta diagnóstica útil en pacientes con sospecha de infección evolucionada y resultados de RT-PCR repetidamente negativos.
Fuerte a favor	Se recomienda el empleo de test serológicos en casos de SIM-PedS en los que las pruebas de amplificación del ácido nucleico ofrezcan resultados repetidamente negativos.

3.3. Pruebas analíticas

Calidad muy baja	Los pacientes con COVID-19 presentan marcadores inespecíficos de infección e inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina y LDH), y son más frecuentes en pacientes sintomáticos que en asintomáticos. No existen datos suficientes para conocer qué alteraciones analíticas se asocian con mayor gravedad
Débil en contra	Se recomienda no realizar analítica en casos leves
Débil a favor	Se recomienda valorar la realización de analítica en casos moderados y graves. No existen datos suficientes para conocer qué alteraciones analíticas se asocian con mayor gravedad, aunque la elevación de marcadores de inflamación, la linfopenia y el índice neutrófilos/linfocitos parecen asociarse más frecuentemente a los casos graves

3.4. Pruebas radiológicas

Calidad baja	Hay un alto porcentaje de pacientes asintomáticos o con infección leve con diagnóstico de COVID-19 con radiografía de tórax y TC torácico sin alteraciones (40-77%). La TC torácica no aporta ventajas en el manejo de los menores de 18 años con COVID-19 excepto en casos graves
Fuerte en contra	Se recomienda no realizar TC torácica en los menores de 18 años con COVID-19, excepto en casos graves con compromiso respiratorio
Débil a favor	Se recomienda realizar Rx tórax y/o TC en menores de 18 años con enfermedades subyacentes o infección COVID-19 moderada/grave
Calidad muy baja	Los hallazgos ecográficos más frecuentes en pacientes COVID-19 son el engrosamiento pleural y las líneas B.

Débil a favor	Se recomienda valorar usar la ecografía a pie de cama como alternativa al uso de Rx tórax y de la TC en manos de clínicos entrenados

4. Tratamiento

4.1. Hidroxicloroquina-cloroquina:

Calidad baja	Existe evidencia indirecta de calidad baja de que la hidroxicloroquina no es eficaz en el tratamiento de la COVID-19.
Fuerte en contra	Se recomienda no usar hidroxicloroquina ni cloroquina en pacientes pediátricos con COVID-19.

4.2. Corticoides:

Calidad moderada	Existe evidencia indirecta de calidad moderada y para algunas medidas de calidad baja, por imprecisión o inconsistencia, de que los corticoides reducen la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica.
Débil a favor	Se recomienda valorar el uso de corticoides en pacientes pediátricos con enfermedad COVID-19 y compromiso respiratorio.

4.3. Bloqueadores del receptor de la interleuquina 6 (tocilizumab, sarilumab):

Calidad moderada	Existe evidencia indirecta de calidad moderada de que tocilizumab ~~no~~ disminuye mínimamente la mortalidad y el riesgo de ventilación mecánica, no estando clara la relación riesgo-beneficio.
	No se pueden emitir recomendaciones sobre el uso de bloqueadores del receptor de la interleuquina 6 en la COVID-19 pediátrica

4.4. Plasma hiperinmune e Inmunoglobulinas:

Calidad baja	Existe evidencia indirecta de calidad baja de que el plasma hiperinmune no reduce la mortalidad y muy baja de que no disminuye el tiempo de supervivencia. No hay evidencia experimental sobre la eficacia de las inmunoglobulinas.
Débil en contra	Se recomienda no usar plasma hiperinmune en pacientes pediátricos COVID-19.

4.5. Otros tratamientos:

Calidad muy baja	Existe evidencia indirecta de calidad muy baja, por limitaciones metodológicas o imprecisión, que no apoya la eficacia de otros tratamientos evaluados. Sólo casirivimab+imdevimab, molnupiravir y calcifediol han mostrado resultados favorables. Estos tratamientos deberían ser valorados en estudios pediátricos antes de emitir recomendaciones generales para su uso en la práctica clínica
	No se pueden emitir recomendaciones sobre el uso de casirivimab+imdevimab, molnupiravir y calcifediol en pacientes COVID-19.
Débil en contra	Se recomienda no usar el resto de tratamientos: ritonavir/lopinavir, remdesivir, favipiravir, umifenovir, ácido alfa-lipoico, baloxavir-marboxil, bavirina, alfa-interferón, ruxolitinib, colchicina, febuxostat, beta 1a-interferón, azivudina, leflunomida, ribavirina.

4.6. Efectividad de los tratamientos en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 con o sin síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS):

Calidad muy baja	Existe evidencia de muy baja calidad por ser observacional e inconsistente para la comparación de inmunoglobulinas intravenosas con o sin corticoides, que no permite establecer preferencias entre ambas opciones en el paciente con SIM-PedS. Existe evidencia de muy baja calidad por ser observacional e imprecisa a favor de la monoterapia con corticoides en comparación con las inmunoglobulinas intravenosas.
Débil a favor	Se recomienda valorar el uso de inmunoglobulinas intravenosas en el SIM-PedS, con vigilancia de la evolución, recurriendo a rescate con corticoides si hay un empeoramiento clínico. En un escenario de restricción al uso de las inmunoglobulinas, los corticoides en monoterapia serían una alternativa a valorar, recurriendo a tratamiento combinado según evolución.

5. Prevención

5.1. Mascarillas

¿Son efectivas las mascarillas (quirúrgicas o similares/N95 o similares) para disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19 en niños?

Calidad baja	Con un nivel de calidad de la evidencia GRADE bajo, los estudios observacionales han encontrado una reducción del riesgo de transmisión de enfermedades virales, incluida la COVID-19, especialmente con las mascarillas N95 o similares. Estos efectos, sin embargo, no se han encontrado en la mayoría de los ensayos clínicos evaluados en esta revisión.

Débil a favor	Se recomienda el uso de mascarilla quirúrgica, FFP2, N95 o similares siguiendo las normas actuales: obligatorio para mayores de 6 años y recomendado de 3 a 5 años.

¿Son efectivas las mascarillas higiénicas para disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19 en niños?

Calidad muy baja	Existe escasa y muy heterogénea evidencia sobre la eficacia de las mascarillas higiénicas.

Débil a favor	Se recomienda el uso de mascarilla higiénica según recomendaciones de la OMS o, en España, con especificación UNE 0064-2:2020, UNE 0065 u otra testada en laboratorios acreditados y siguiendo las normas actuales: para mayores de 6 años (recomendado de 3 a 5 años) no infectados con el virus SARS-CoV-2.

¿Qué efectos adversos se derivan del uso de las mascarillas?

Calidad muy baja	Los efectos adversos más frecuentes de las mascarillas son molestias relacionadas con su uso. No se han descrito efectos graves.

5.2. Recién nacidos

El recién nacido hijo de madre SARS-CoV-2 positiva ¿qué riesgo tiene de infección?

Calidad baja	La transmisión vertical de la infección por SARS-CoV-2 desde la madre infectada es muy baja y no se ha podido estimar el momento de la transmisión (intraútero, perinatal o postnatal).

En recién nacido de madre SARS-CoV-2 positiva ¿influye el tipo de parto en los resultados del recién nacido?

Calidad baja	No existe diferencia en cuanto a la positividad SARS-CoV-2 en el recién nacido entre los partos vaginales y por cesárea.

Fuerte a favor	Teniendo en cuenta el coste beneficio, la falta de pruebas acerca de la ventaja de realizar cesárea, y la opinión de las familias, se recomienda que la decisión de realizar cesárea o parto vaginal se debe tomar en relación a criterios obstétricos y no en cuanto a modificar el riesgo de transmisión.

El recién nacido hijo de madre SARS-CoV-2 positiva ¿puede ser alimentado con lactancia materna?

Calidad baja	Existe moderada evidencia que sugiere la no transmisión del SARS-CoV-2 a través de la leche materna.
Fuerte a favor	Se recomienda fomentar y mantener la lactancia materna a los recién nacidos de madres infectadas por SARS-CoV-2.

¿Qué medidas preventivas deben establecerse en el periodo perinatal para prevenir la transmisión de SARS-CoV-2 al recién nacido?

Calidad muy baja	La escasa evidencia disponible no permite estimar la eficacia de las medidas preventivas de transmisión del SARS-CoV-2 al recién nacido.
Débil a favor	Teniendo en cuenta el coste beneficio, la falta de pruebas acerca de la ventaja y seguridad de no realizar medidas preventivas y la opinión de las familias, en la madre SARS-CoV-2 positivo se recomienda valorar seguir utilizando las medidas preventivas utilizadas en la actualidad: alojamiento conjunto con distancia de seguridad mientras no se amamante al recién nacido, lavado de manos, mascarilla durante el periodo de infectividad de la madre.

5.3. Colegios y actividades

¿Es eficaz el cierre de los colegios para disminuir la incidencia y gravedad de la pandemia por COVID-19?

Calidad baja	Existe evidencia de calidad baja de que los colegios no son una fuente importante de contagios y no existe certeza de que su cierre disminuya la incidencia de la pandemia en la población general ni en los menores de 18 años, ni tampoco de que afecte de forma importante al porcentaje de casos graves (que requieren ingreso en UCI) ni a la mortalidad global por la COVID-19.
Débil en contra	Teniendo en cuenta la ausencia de pruebas de la eficacia de la suspensión de la actividad escolar presencial y los perjuicios que dicha medida acarrea para los niños y la sociedad en general, no se recomienda el cierre de colegios y guarderías como medida de prevención para disminuir la incidencia y gravedad de la COVID-19 en la población general

¿La reapertura de los colegios y la vuelta a la actividad docente presencial influye negativamente en la evolución de la pandemia por COVID-19?

Calidad baja	La reapertura de los colegios y la vuelta a la actividad docente presencial no se asocian con un incremento en la transmisión comunitaria de COVID-19 siempre que se apliquen adecuadamente las medidas de higiene y distancia social, especialmente en situaciones de incidencia comunitaria baja. La aparición de nuevas variantes del virus no permite afirmar de forma categórica que esto siga siendo así en los próximos meses.
Débil a favor	Aplicando las adecuadas medidas de prevención- mascarillas, higiene y distancia social- los menores de 18 años pueden volver a la actividad docente presencial sin riesgo para ellos ni para la comunidad; no obstante, se necesitan más estudios que confirmen estos hallazgos y permitan generalizar esta recomendación para zonas con cualquier nivel de incidencia de la COVID-19 y aquellas afectadas por las nuevas variantes del virus.

6. Vacunas

Calidad moderada	Las cuatro vacunas de las que disponemos resultados de la fase 3 de investigación muestran eficacia de entre un 66,7% y un 95,0% para la prevención de la COVID-19 sintomática.
Calidad baja	Las vacunas muestran eficacia próxima al 100% frente a la COVID-19 grave
Calidad moderada	La eficacia para la prevención de la COVID-19 asintomática y para la transmisión de la infección por SARS-Cov-2 no está claramente demostrada
Calidad moderada	Los datos de eficacia y seguridad en mayores de 60 años no muestran menor eficacia o seguridad que en grupos de edad más jóvenes
Calidad moderada	Los datos de eficacia en población adolescente, a partir de 12 años, son cercanos al 100%, con seguridad e inmunogenicidad comparables a otras poblaciones.
Calidad moderada	Las vacunas han mostrado que son seguras, con efectos secundarios transitorios, generalmente leves o moderados. Son excepcionales los efectos adversos graves.
Calidad moderada	Los datos de eficacia en embarazadas son comparables con la población general sin objetivar efectos adversos en el feto y embarazadas
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda la administración de las vacunas disponibles en tiempo y lugar según las recomendaciones y priorización establecidas por las distintas administraciones sanitarias

Metodología

La metodología para elaborar este documento se basa en parte en el Manual Metodológico para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud[7].

Para la evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de recomendación se han seguido las directrices metodológicas GRADE[8].

Los pasos seguidos fueron:

A.- Constitución del grupo elaborador de la guía.

Integrado por profesionales de pediatría de atención primaria y hospitalaria del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia.

B.- Formulación de preguntas clínicas

La elaboración de las preguntas clínicas se basa en la formulación de preguntas PICO: P (pacientes) I (intervenciones), C (comparaciones) y O (outcomes o resultados).

Cada grupo de trabajo, compuesto por parte del grupo elaborador, formuló las preguntas relacionadas con cada apartado.

C.- Búsqueda y selección de la evidencia científica

Para identificar estudios e informes sobre el SARS-CoV-2 y la enfermedad por él producida, la COVID-19, se realizó una revisión sistemática de la literatura para recuperar artículos en castellano, inglés y francés con búsqueda en las siguientes fuentes de información:

Agencias y organizaciones

Organización Mundial de la Salud (OMS, http://www.who.int/en/); *Centres for Diseases Control and Prevention* (CDC; http://www.cdc.gov/); *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC; http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx);

Food and Drug Administration (FDA; http://www.fda.gov); Agencia Europea del Medicamento (EMEA; (http://www.emea.europa.eu/); Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (https://www.aemps.gob.es/); Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Gobierno de España (https://www.mscbs.gob.es/).

Publicaciones

Eurosurveillance (https://www.eurosurveillance.org/)

Mortality and Morbidity Weekly Report (MMWR), https://www.cdc.gov/mmwr/index.html)

Boletín Epidemiológico Semanal del Instituto de Salud Carlos III (http://revista.isciii.es/index.php/bes)

Bases de datos

Base de datos de Ensayos Clínicos de la Colaboración Cochrane (CENTRAL, https://www.cochranelibrary.com/es/central)

MEDLINE (mediante PubMed) (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)

EMBASE (https://www.embase.com/)

Web of Science (WOS) (https://www.recursoscientificos.fecyt.es/)

Google Académico (https://scholar.google.es/schhp?hl=es)

SciELO (https://scielo.org/es/)

Medicina en Español (MEDES) (https://medes.com/Public/Home.aspx)

Epistemonikos *Foundation*: L-OVE Coronavirus COVID-19 (https://es.epistemonikos.cl/covid-19-3/)

MedRxiv (https://www.medrxiv.org/)

Bases de datos de medicina basada en la evidencia

TRIP *database* (http://www.tripdatabase.com)

Búsqueda específica en repertorios clave sobre revisiones sistemáticas: Cochrane *Collaboration* (http://www.cochrane.org)

Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York

(https://www.york.ac.uk/crd/)

Guías de práctica clínica e informes de evaluación

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, https://www.ahrq.gov/), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, https://www.sign.ac.uk/), y *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, https://www.nice.org.uk/). CPG Infobase. *Clinical Practise Guidelines*. (https://joulecma.ca/cpg/homepage)

Estrategia de búsqueda

En cada fuente de información se usaron como términos de búsqueda generales “COVID-19” y “SARS-CoV-2” que se complementaron con descriptores específicos para responder a las preguntas de cada apartado: Epidemiología, Clínica, Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Vacunas. Se adecuaron las búsquedas para cada una de las bases de datos utilizadas. En el apartado de búsqueda bibliográfica se describen las estrategias de búsqueda realizadas en PubMed y/o Embase.

Para la selección de los estudios, se realizó un cribado inicial por título y resumen para determinar su pertinencia respecto a las preguntas a responder. En los artículos seleccionados se evaluó el texto completo para determinar su calidad e inclusión. Se eligieron aquellas referencias con un menor riesgo de sesgo, que aportaran datos sobre los desenlaces de interés elegidos,

priorizándose las revisiones sistemáticas y posteriormente, los ensayos clínicos aleatorizados u otros estudios observacionales en el caso de que fuera necesario.

Los artículos recuperados fueron valorados por un segundo autor para considerar la inclusión. Las discrepancias se discutieron hasta obtener un consenso o se consultó con un tercer miembro del grupo de revisión. (Búsqueda bibliográfica: Resultados).

Se realizó una búsqueda sistemática hasta el 31 de diciembre del 2020 y una búsqueda individualizada no sistemática posterior hasta el 21 de febrero de 2021. El apartado de Vacunas, por ser este tema de especial actualidad, se ha actualizado hasta el 31 de marzo de 2021.

D.- Evaluación y síntesis de la evidencia y graduación de las recomendaciones

Las revisiones sistemáticas, según el tema a tratar, se incluyeron íntegras o se valoraron los estudios incluidos en la misma de forma individual.

Para la evaluación de los estudios individuales (riesgo de sesgo en el diseño y ejecución) se utilizaron diferentes herramientas dependiendo del diseño del estudio: para los ensayos clínicos controlados (ECA) se ha utilizado RoB[9], para los estudios no aleatorizados, Robins-I[10] (propuesto por la colaboración Cochrane); para las preguntas de tipo diagnóstico, el instrumento QUADAS II[11], y para los estudios de cohortes o casos controles, la escala Newcastle-Ottawa *Quality Assessment Scale*[12]. Para los estudios transversales se empleó la escala Newcastle-Ottawa modificada.

La evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia, para las preguntas que lo requerían, se ha realizado siguiendo la metodología del grupo GRADE.

Se consideraron los siguientes factores que pueden modificar la confianza en los resultados disponibles en la literatura científica: riesgo de sesgo, consistencia entre los resultados de diferentes estudios, la disponibilidad de evidencia directa, previsión de los estimadores del efecto y el sesgo de publicación.

Además, también se valoran los siguientes factores que podrían aumentar la calidad de la evidencia: tamaño del efecto, relación dosis–respuesta e impacto en los resultados de los factores de confusión.

Todo el proceso de evaluación permitió clasificar la calidad de la evidencia para cada desenlace en cuatro categorías: alta, moderada, baja, o muy baja. Ante la disponibilidad de ensayos clínicos se considera que la calidad de la evidencia inicial es alta, que puede disminuir ante la presencia de los factores mencionados anteriormente. Cuando se dispone de estudios observacionales, la calidad de la evidencia inicial es baja y, en ausencia de limitaciones relevantes, se podría considerar aumentar la calidad de la evidencia, de acuerdo a los factores que se han comentado.

Finalmente se realiza una clasificación global de la calidad de la evidencia para cada pregunta clínica, que implica realizar un juicio general de la calidad entre los desenlaces clave para cada

una de ellas. Las valoraciones relativas a la calidad de la evidencia se presentan en forma de tablas de resumen de resultados, al final de cada apartado.

Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de las recomendaciones

Para la elaboración de las recomendaciones se ha tenido en cuenta GRADE, que incluye los componentes básicos: calidad de la evidencia, valores y preferencias, balance entre beneficios y riesgos y costes. Incluye criterios como aceptabilidad, equidad o factibilidad[7].

Niveles de evidencia y grados de recomendaciones

Sistema GRADE

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE			
Calidad de la evidencia	**Diseño del estudio**	**Disminuir la calidad si**	**Aumentar la calidad si**
Alta	**ECA**	**Limitaciones en el diseño** Importante (-1) Muy importante (-2) **Inconsistencia** (-1) Evidencia directa Alguna incertidumbre (-1) Gran incertidumbre (-2) **Datos imprecisos** (-1) **Sesgo de publicación** Alta probabilidad (-1)	**Asociación** Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5, basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1) Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR >5 o <0,2) basado en estudios sin posibilidad de sesgos (+2) **Gradiente dosis respuesta** (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada			
Baja	**Estudios observacionales**		
Muy baja	**Otros tipos de diseño**		

Implicaciones de la fuerza de la recomendación en el sistema GRADE		
Implicaciones de una recomendación fuerte		
Pacientes	**Clínicos**	**Gestores/planificadores**
La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Implicaciones de una recomendación débil		
Pacientes	**Clínicos**	**Gestores/planificadores**
La mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellos no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el medico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

E.- Plan de Actualización

Está prevista una actualización de la guía con periodicidad semestral para incorporar evidencia reciente de calidad alta o que implique cambios en las recomendaciones, que se incorporarán

como anexos al documento. Tras la actualización se elaborará una nueva versión de la guía que incorpore los cambios de los meses previos. Todas las actualizaciones se incorporarán a la versión electrónica de la guía. Los procedimientos de actualización seguirán la metodología descrita para la elaboración de la guía. La periodicidad de las actualizaciones se reconsiderará anualmente.

Bibliografía

1.- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8):727–33.

2.-Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3

3.- Organización Mundial de la Salud [Internet]. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [actualizado 27 abr 2020; consultado 9 jul 2020]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19

4.- World Health Organization [Internet]. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Ginebra: World Health Organization; 2020 [actualizado 7 jul 2020; consultado 9 jul 2020]. Disponible en: https://covid19.who.int/

5.- World Health Organization [Internet]. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Ginebra: World Health Organization; 2020 [actualizado 7 jul 2020; consultado 9 jul 2020]. Disponible en: https://covid19.who.int/region/euro/country/es

6.- World Health Organization. COVID-19 vaccines. Consultado el 17 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines

7.- Manual para la elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico. 2016 Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual_gpc_completo.pdf

8.- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editores. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponible en línea www.guidelinedevelopment.org/handbook.

9.- RoB2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. Disponible en:https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials

10.- Sterne JAC, Higgins JPT, Elbers RG, Reeves BC and the development group for ROBINS-I. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance, updated 12October 2016. [Consultado 21 febrero 2021]. Disponible en: http://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/social-community-medicine/images/centres/cresyda/ROBINS-I_detailed_guidance.pdf.

11.- QUADAS. A quality assessment tool for diagnosis accuracy studies. Bristol medical School. [consultado febrero 2021].Disponible en: https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/

12.- Wells GA, O´Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Consultado en febrero de 2021]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Conflicto de intereses

La declaración del conflicto de intereses fue elaborada a través de un proceso que se inició con el envío de un formulario a cada uno de los autores que formaron parte del grupo de trabajo de este documento. Se recogieron los conflictos que estuvieran relacionados con el alcance del documento. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Resultados

1. Epidemiología

Preguntas para responder

1.1 ¿Cuál es la seroprevalencia con el virus SARS-CoV-2?
- 1.1.1 En todos los grupos de edad a nivel mundial
- 1.1.2 En población pediátrica (desde el nacimiento hasta los 18 años)

1.2 ¿Cuál es la incidencia de enfermedad clínica COVID-19?
- 1.2.1 En todos los grupos de edad a nivel mundial
- 1.2.2 En población pediátrica (0-18 años) a nivel mundial

1.3 ¿Cuál es la tasa global de mortalidad/letalidad por COVID-19?
- 1.3.1 ¿Cuál es la tasa global de mortalidad (acumulada) por COVID-19 a nivel mundial?
- 1.3.2 ¿Cuál es la tasa global de mortalidad por COVID-19 en España?
- 1.3.3 ¿Cuál es la tasa global de letalidad de la COVID-19 a nivel mundial?
- 1.3.4 ¿Cuál es la tasa global de letalidad por COVID-19 en España?
- 1.3.5 ¿Cuál es la tasa de mortalidad por COVID-19 en población pediátrica a nivel mundial?
- 1.3.6 ¿Cuál es la tasa de mortalidad por COVID-19 en población pediátrica en España?

1.4 ¿Cuáles son los mecanismos de transmisión del virus SARS-CoV-2?
- 1.4.1 Fisiopatología de la transmisión
- 1.4.2 Transmisión en distintos contextos: embarazo, lactancia; colegios; interior/exterior
- 1.4.3 ¿Existen diferencias entre grupos de edad en cuanto a la capacidad de transmitir el virus SARS-CoV-2?

1.5 Factores de riesgo que predisponen a desarrollar COVID-19
- 1.5.1 ¿Cuáles son los factores de riesgo que predisponen a desarrollar la COVID-19 en la población general?
- 1.5.2 ¿Cuáles son los factores de riesgo que predisponen a desarrollar la COVID-19 en la población pediátrica?

1.1. ¿Cuál es la seroprevalencia con el virus SARS-CoV-2?

1.1.1. En todos los grupos de edad a nivel mundial

1.1.2. En la población pediátrica (desde el nacimiento hasta los 18 años)

El conocimiento de la proporción de población que ha resultado infectada por el SARS-CoV-2, con sintomatología o sin ella, es un dato crucial para estimar la carga real de la enfermedad y facilitar el desarrollo de mejores estrategias epidemiológicas para su afrontamiento. Para ello la vía más accesible es la determinación de anticuerpos específicos séricos que indiquen contacto previo con el virus y supuesta protección para nuevas infecciones.

Son muy escasos los estudios de seroprevalencia poblacional de suficiente calidad metodológica para permitir estimaciones precisas sobre la proporción de infectados por el SARS-CoV-2 en población general y menos aún en la edad pediátrica[1]. Entre ellos, se destaca el español ENE-COVID[2], de nivel nacional, sobre muestra estratificada significativa, a finales de junio de 2020. Estimó en un 4,9% (IC95: 4,6% a 5,3%) la población general española que presentaba anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2. En los menores de 19 años: 3,8% (IC95: 3,2% a 4,6%). Existían grandes diferencias regionales y por grupos de edad, no así por sexo.

Hay otros múltiples estudios de menor tamaño y calidad[3-9], así como recientes revisiones sistemáticas[10], alguna con metanálisis[11] que resumen los datos más consistentes a nivel mundial. Esta última[11], analiza los 51 estudios de mejor calidad, hasta octubre de 2020, obteniendo una estimación de la seroprevalencia global de 5,3% (IC95: 4,2% a 6,4%) y, en los menores de 19 años, de 1,56% (IC95: 0 a 3,12%). Los autores reconocen una enorme heterogeneidad geográfica y un más que probable sesgo de selección por la escasez de datos en las regiones OMS de menores recursos. La revisión de los autores de Taiwan[10] destaca sobre este aspecto la existencia de un rango de <0,1% a 20% entre las tasas de seroprevalencia observadas en las diferentes regiones. En cualquier caso, los títulos poblacionales de anticuerpos contra SARS-CoV-2, quedan lejos del umbral estimado para sustentar una "inmunidad de rebaño"[12].

1.2. ¿Cuál es la incidencia de enfermedad clínica COVID-19?

1.2.1. En todos los grupos de edad a nivel mundial:

Para responder a esta pregunta se dispone de los datos de la OMS, que recogen los ofrecidos por las Agencias Epidemiológicas de los países y regiones del mundo[13]. A pesar de la gran heterogeneidad de las definiciones y métodos diagnósticos empleados por las diferentes comunidades, son los datos oficiales para conocer la incidencia global de la enfermedad. A finales del año 2021:

-Incidencia acumulada: 3512,16/100 000 habitantes. Esta sería considerable como incidencia anual, al menos la de los casi primeros 2 años de diseminación del SARS-CoV-2 por el mundo. En España la cifra es casi 4 veces mayor: 12 066,93/100 000 habitantes.

-Incidencia en los últimos 7 días: 61,67/100 000 habitantes (475,85/100 000 en España). (Cálculo del autor* a fecha 25/12/2021 para una población mundial de 7870,85 millones de habitantes[14]).

1.2.2. En población pediátrica (0-18 años) a nivel mundial

No existe un desglose por edades de los datos oficiales descritos previamente. Una reciente actualización[15] refiere una proporción del 12,4% sobre el total de casos en EE.UU., lo que representa una incidencia de 2828 casos/ 100 000 niños. Reconoce una diversidad interestatal en las definiciones de casos y edades que merma la generalización de esas cifras. Un informe previo, también norteamericano[16], ofrecía unas tasas de incidencia sobre población general de 51,1/100 000h en menores de 9 años y de 117,3/100 000h en la franja de 10 a 19 años.

Beeching *et al*. en su revisión[1] refieren diferencias geográficas con tasas relativas en niños y adolescentes, respecto a la incidencia general, de 0,8% en España, 2,1% en China y 1,2% en Italia.

No se han encontrado datos más precisos en la bibliografía consultada.

1.3. ¿Cuál es la tasa global de mortalidad/letalidad por COVID-19?

1.3.1. ¿Cuál es la tasa global de mortalidad (acumulada) por COVID-19 a nivel mundial?

1.3.2. ¿Cuál es la tasa global de mortalidad por COVID-19 en España?

Para responder a estas preguntas hay que volver a los datos tabulados de la OMS[13]: a fecha 25/12/2021 la tasa de mortalidad acumulada mundial es 68,29/100 000h y la de España 190,11/100 000 habs.

1.3.3. ¿Cuál es la tasa global de letalidad de la COVID-19 a nivel mundial?

1.3.4. ¿Cuál es la tasa global de letalidad por COVID-19 en España?

Para la letalidad hay que diferenciar 2 variantes: la tasa de letalidad de casos (TLC) (*case fatality rate*) y la tasa de letalidad por infección (TLI) (*infectious fatality rate*)[1].

La TLC es de cálculo más fácil, consultando de nuevo las tablas de la OMS y realizando unas sencillas operaciones, aunque su valor epidemiológico es menor dada la escasa homogeneidad de definiciones y datos aportados por tan diversos países.

La TLC mundial el 25/12/2021 fue 1,94% y la española 1,58%.

La TLI ofrece una imagen más precisa de la letalidad al tener en cuenta en el denominador a la población total infectada, declarada o no, sintomática o asintomática. Para su cálculo hay que basarse en estudios de seroprevalencia.

Un metanálisis[17], sobre los 24 mejores estudios, de 269 analizados hasta junio de diversos países, concluye que la TLI global es 0,68% (IC95:0,53% a 0,82%), con notables diferencias por regiones.

Para el cálculo de la TLI en España se ha publicado una reciente extensión del ENE-COVID, con los datos de seroprevalencia de julio para el denominador[2] y con los de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y del Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo) para el numerador[18]. Estiman una TLI española, a finales de junio 2020, de 0,8% (IC95:0,8% a 0,9%) con los datos de RENAVE y de 1,1% (IC95:1,0% a 1,2%) con los de MoMo.

1.3.5. ¿Cuál es la tasa de mortalidad por COVID-19 en población pediátrica a nivel mundial?

Al igual que para la incidencia de casos, no se dispone de datos oficiales, desglosados por edades, de la mortalidad por COVID-19 a nivel mundial. En EE.UU. calculan una letalidad interestatal entre 0 y 0,08%, con gran heterogeneidad en las definiciones de edad pediátrica.[15]

1.3.6. ¿Cuál es la tasa de mortalidad por COVID-19 en población pediátrica en España?

Se dispone de datos oficiales de la RENAVE hasta el 5 de enero de 2021[19,20], con un número total de fallecimientos atribuidos a COVID-19, en menores de 14 años, de 20. Esto supone una tasa de mortalidad en menores de 14 años españoles de 0,042/100 000 habitantes y una TLC de 0,0094%. Una comunicación reciente[21], actualiza la mortalidad por COVID-19 en la infancia, a finales de marzo de 2021: 0,21/100 000 en la franja de 0 a 9 años y 0,34/100000 entre 10 y 19; la mayoría de los casos con patología grave preexistente a la infección.

1.4. ¿Cuáles son los mecanismos de transmisión del virus SARS-CoV-2?

1.4.1. Fisiopatología de la transmisión

Numerosos organismos, nacionales e internacionales, han publicado documentos en relación con la transmisión del SARS-CoV-2[23-26]. Todos ellos admiten que el contagio del SARS-CoV-2 se puede producir a través de los siguientes medios:

1. *Gotículas respiratorias* (diámetro 100-1000 micrómetros [µm]). Se emiten cuando hablamos, respiramos, gritamos, cantamos, tosemos y estornudamos. Caen al suelo a 1-2 metros de distancia. El contagio puede ser:

- Directo: por contacto cercano, a menos de un metro, con una persona infectada. El virus entra en el receptor a través de boca, nariz o conjuntiva.
- Indirecto: por contacto a través de fómites (superficies u objetos) en el entorno inmediato de una persona infectada. Se piensa que este medio de transmisión tendría poco peso, pues solo se ha podido aislar ARN viral muy escaso de ellas[27,28], en comparación con las cargas virales que hay en nasofaringe.

2. *Aerosoles*: núcleos goticulares con un diámetro < 100 µm. Se emiten cuando hablamos, respiramos, gritamos, cantamos, tosemos y estornudamos (al hablar se emiten 10 veces más aerosoles que al respirar, al gritar y cantar con potencia 50 veces más)[29]. Tanto los *Centers for Disease Control and Prevention* CDC[26] como Meyerowitz *et al*. en su revisión sistemática (RS)[30] coinciden en que la vía más importante de transmisión del SARS-CoV-2 es la gota gorda y sitúan a los aerosoles en un segundo plano. Los CDC consideran que la transmisión por aerosoles es la vía principal en espacios cerrados con escasa ventilación. La capacidad de infección aumenta si la persona que contagia está cantando, hablando en voz alta o haciendo ejercicio. La OMS[23]

también considera que el contagio por aerosoles solo se produce en ambientes cerrados, mal ventilados y con alta ocupación. Otras agencias de Salud Pública coinciden en señalar los aerosoles como principal fuente de contagio en espacios cerrados, principalmente si se permanece durante periodos de tiempo largos (Instituto Robert Koch [Alemania] y Servicio Público de Salud de UK).

Los aerosoles[31], debido a su tamaño, se mantienen suspendidos en el aire (el tiempo depende del tamaño de las partículas y oscila entre segundos las más grandes a horas las más pequeñas), donde pueden permanecer durante periodos de tiempo prolongados y llegar a personas situadas a más de un metro de distancia o incluso sin emisor. El contagio se produce al ser inhaladas por personas cercanas (conversación) o que comparten aire en ambientes cerrados. Estos aerosoles también pueden depositarse en las superficies.

La importancia de los aerosoles también reside en el tamaño. Se considera que los aerosoles de 15-100 µm alcanzan las vías respiratorias superiores. Los de 5-15 µm pueden alcanzar tráquea y bronquios. Los menores de 5 µm pueden llegar hasta los alvéolos[31]. Se especula si esta vía de contagio podría favorecer infecciones pulmonares y ser más agresiva, pero por el momento no se ha podido demostrar.

Al hablar producimos aerosoles, un 80% de los núcleos goticulares son menores de 2,5 µm, en un promedio de 500 partículas/litro de aire espirado. Al toser expulsamos 3000. Al estornudar 40 000.[32]

3. *Contacto directo con personas infectadas o superficies contaminadas* (tocada por personas infectadas o en las que se han depositado secreciones de personas infectadas). El SARS-CoV-2 puede mantenerse viable en superficies hasta 72 horas, e incluso hasta 6 días en plásticos o en acero inoxidable. Las cargas virales en estas superficies se ha demostrado que son muy inferiores a las que se encuentran en nasofaringe. Estudios recientes cuestionan la infectividad de superficies en las que se detecta ARN del SARS-CoV-2[27] y otros cuestionan la relevancia de este hecho[33,28]. Esta vía de contagio se considera minoritaria[34,24,110], aunque aceptada por la comunidad científica.

4. *Heces*: se ha detectado excreción viral en las heces, principalmente en niños. En un estudio realizado en Zhejiang encontraron que el 93% de los niños infectados excretaban virus por heces y que esta excreción podía durar hasta 70 días. No se detectó transmisión de la infección desde niños con excreción viral en heces[17]. Dado que tampoco se ha encontrado transmisión vía fecal-oral en otros virus respiratorios similares, los autores sugieren que en pacientes con remisión clínica no debe considerarse este parámetro para decidir sobre el alta o alargar una cuarentena. Meyerowitz en su RS llega a la misma conclusión [30]. Algunos autores han sugerido la posible transmisión del SARS-CoV-2 a través de aerosoles de las heces, pero por el momento no hay suficiente evidencia para aceptar esta vía.

5. Sangre: aún incierto. Hasta el momento no se ha comunicado transmisión del SARS-CoV-2 por transfusiones ni se han aislado virus capaces de replicarse a partir de muestras de sangre[30].

6. *Madre-hijo*: podría producirse a partir de una doble vía: intraútero y vía lactancia materna. Aunque se han comunicado casos aislados de transmisión del virus por vía intrauterina, esta vía se considera poco probable (ver capítulo sobre prevención). Se han encontrado fragmentos de ARN viral en leche materna pero ningún virus viable. En general los organismos internacionales más relevantes, como la OMS, recomiendan a las mujeres infectadas por SARS-CoV-2 seguir amamantando, pues los beneficios son superiores a los riesgos (ver capítulo sobre prevención.)

7. *Otras*: no se ha podido demostrar la transmisión por vía sexual, aunque algunos estudios han mostrado la existencia de ARN viral en semen o fluidos vaginales, sin haberse podido demostrar la existencia de virus[30]. No existen evidencias de transmisión del SARS-CoV-2 de animales domésticos a humanos, aunque sí se han comunicado casos de transmisión de ratones a humanos en granjas[30].

En resumen, el SARS-CoV-2 es un virus que se contagia mayoritariamente por vía respiratoria (gotículas y aerosoles), sin poder precisar la importancia relativa de cada una por las dificultades metodológicas para separarlas en los diferentes estudios. Por tanto, la proximidad y la ventilación parecen parámetros clave en la transmisión. El peso de la proximidad en la infección por SARS-CoV-2 sugiere un papel más importante de las gotas que de los aerosoles[35,36].

El riesgo de infección en un ambiente cerrado es 20 veces mayor que al aire libre[37,38]. La OMS[23], en un informe publicado en febrero de 2020 sobre circunstancias del contagio en casos rastreados en Wuhan, muestra que la mayoría de los casos se infectaron en reuniones familiares o a partir de amistades y que los ambientes cerrados con exposiciones prolongadas son los que facilitan más la transmisión del SARS-CoV-2. Diversos autores señalan la importancia de la ventilación para la prevención de la infección. La falta de la misma se ha demostrado como causa de varios brotes en restaurantes, iglesias[39] y otras localizaciones[40]. Los autores de esta última revisión concluyen que los brotes raramente se producen en sitios al aire libre y cuando lo hacen, suele ser en lugares masificados [40].

La eficacia demostrada de las mascarillas en la prevención del COVID-19[41,35] corrobora el papel principal de la vía respiratoria en la transmisión de la infección.

Parece que puede haber factores virales que favorecen la infección (por aumento la transmisibilidad, evasión de la inmunidad previa, menor detección por pruebas diagnósticas, severidad clínica), como han demostrado las distintas mutaciones del SARS-CoV2 padecidas hasta el momento[30, 42], y han puesto en evidencia modelos de inferencia estadísticos[43]. Este hecho se hace patente con la nueva variante Ómicron que debido al cambio en las proteínas capsulares mejora la adherencia a los receptores ACE2 y junto con otros posibles factores aumenta la transmisibilidad[44-46]

El riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 depende de factores relacionados con el emisor, con el receptor y con el escenario[31,47]:

Factores relacionados con el emisor:

- Carga viral: la capacidad de contagio de cada paciente depende de la cantidad del virus presente en sus vías respiratorias en ese momento, que varía a lo largo de la infección. El periodo de máxima transmisibilidad (más de 10^5 copias) se considera entre dos días antes del inicio de los síntomas y 8 días después. En pacientes asintomáticos, la carga viral en nasofaringe sigue un patrón similar con un periodo de posible trasmisión de 10 días[48].
- La carga viral en las vías respiratorias desciende rápido desde el inicio de los síntomas. La severidad de los síntomas influye en la carga viral, de forma que en los casos leves-moderados la carga viral puede detectarse hasta 22 días después del inicio de los síntomas, mientras que en casos graves hasta 33 días incluso dos meses. Pero el periodo de infectividad es más corto que el periodo en el que se detecta el ARN viral. Para los casos leves-moderados solo se detecta carga viral con capacidad de infectar durante 8 días, máximo 10 días[49, 50]. El periodo de contagio disminuye de forma notable a partir de los 7 días del inicio de los síntomas[48]. En pacientes hospitalizados con enfermedad grave el tiempo de contagio es superior (máximo 20 días)[51].
- Concentración y tamaño de los aerosoles emitidos, que dependen de la actividad que desarrolla el paciente (mínimo al respirar tranquilamente y aumento progresivo al conversar en voz baja, en voz alta, cantar, toser, actividades físicas intensas).[29,31]
- Tiempo de emisión (tiempo que permanece el paciente emitiendo aerosoles o gotículas).

Factores relacionados con el receptor: volumen de aire inhalado, tiempo de exposición, concentración viral en los aerosoles inhalados, posición y distancia del emisor, vulnerabilidad personal (factor poco conocido, en parte relacionado con receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 [ACE2])

Factores dependientes del escenario: nivel de transmisión comunitaria, porcentaje de susceptibles, tiempo, espacio, exteriores e interiores, ventilación adecuada, comportamiento aerodinámico de las partículas.

La temperatura y la humedad relativa se pueden considerar como factor de riesgo en la transmisión de SARS-CoV-2, aunque los diferentes estudios coinciden en que no es un factor determinante y no debe condicionar un cambio en la utilización de otras medidas de protección. El virus es más estable a bajas temperaturas y su contagiosidad disminuye en climas que unen calor y humedad[52]. Lin *et al*. en un estudio reciente[53] indican que el efecto de la humedad depende de la temperatura. Una humedad alta favorece la transmisión del virus cuando las temperaturas son bajas, pero, por el contrario, dificulta la transmisión del virus cuando las temperaturas son altas. Se debe tener en cuenta que la calidad de la evidencia de los estudios

se considera baja y en los estudios con más calidad metodológica, al ajustar para otros factores de confusión, el impacto de la humedad y temperatura sobre la transmisión del SARS-CoV-2 disminuye[52,53].

El periodo de incubación dura 3–9 días, con una media de 5,2 días, aunque puede oscilar entre 0–24 días[,54,56,57,60,61]. El periodo de infectividad comienza antes del inicio de los síntomas (sobre 2,5 días antes), siendo el momento de máxima capacidad de contagio un día antes de comenzar con ellos y baja rápidamente a partir del 7º día de enfermedad[48]. Los autores del estudio analizaron el patrón temporal de contagio en 77 parejas de infectador-contagiado de una muestra de 94 pacientes con COVID-19 confirmado. Analizaron la carga vírica nasofaríngea a lo largo de los días de la infección del caso y de sus contactos. Estimaron que el 44% (IC 95: 30 a 57) de la transmisión se produce en el periodo asintomático del caso.

Lauer *et al*.[54], basándose en el estudio de 181 pacientes fuera de Wuhan, estimaron que el periodo medio de incubación era de 5,1 días y el 97% de los casos desarrollaban la enfermedad dentro de los 11,5 días de la infección. Estos datos son los que se utilizaron en un principio para determinar los 14 días como periodo apropiado de cuarentena y coinciden con los de Nie *et al*.[26] en su estudio realizado con 2907 casos. También encontraron un periodo medio de incubación de 5 días y un desarrollo de la enfermedad de 13 días en el 95% de los casos. Los resultados de estudios posteriores, en los que se evidencia la disminución rápida de la posibilidad de contagio a partir del 7º día del inicio de la enfermedad[48], o la detección de virus capaces de infectar en las muestras hasta solo el 8º día de enfermedad en pacientes con enfermedad leve a ~~moderada~~[49,] contribuyeron a la disminución del periodo de cuarentena a 10 días, salvo los casos con síntomas persistentes.

El periodo de infectividad es más corto que el de ARN detectable en vías respiratorias altas. Se considera que el dintel de carga vírica a partir del que existe un 50% de posibilidades de contagio es de $10^{7,5}$ copias de ARN/ml. Las personas capaces de infectar suelen tener estas cargas durante unas 24 horas[55].

Los estudios sugieren gran variabilidad en la capacidad de infección entre individuos a pesar de tener cargas virales altas. No se conoce la causa de este hecho[30].

El periodo de incubación puede modificarse según la variante del virus. La cepa Omicron ha demostrado un periodo de incubación más corto que las precedentes[56, 45,46], de 3 días (rango intercuartil 3-4) frente a 4,3 de la variante Delta y 5 de las no Delta. Por ello algunos países, como EE.UU. o UK, han disminuido la cuarentena/aislamiento a 5 días.

Transmisión en pacientes asintomáticos/presintomáticos. El SARS-CoV-2 puede transmitirse desde individuos asintomáticos, aunque es menos frecuente. Se desconoce el momento de máxima infectividad de estos individuos[57]. Modelos matemáticos realizados en China y Singapur estiman que el porcentaje de transmisión desde individuos presintomáticos sería entre un 48-62%[58]. Yanes Lane *et al*.[59] en una RS reciente en la que analizaron los resultados de 28 estudios de calidad media/ alta (aunque la muestra escasa sugiere interpretar los resultados con cautela),

encontraron una incidencia de portadores asintomáticos en estudios poblacionales (dos estudios) que oscilaba entre 20% (Luxemburgo) y 75% (Italia). En estudios de contactos (tres estudios) encontraron una incidencia de portadores asintomáticos entre 8,2% (en los estudios con mayor muestra) y 50% (n= 45). La mayor parte de los estudios seleccionados se desarrollaron en plantas de obstetricia o residencias de ancianos. Los autores hicieron un metanálisis de los datos y encontraron que en las plantas de obstetricia el 95,1% (IC95: 45,1 a 99,8) de las pacientes eran asintomáticas cuando se les hizo el test y de ellas un 58,8% (IC 95: 42,0 a 68,1) permanecieron asintomáticas. En las residencias de ancianos el 53,6% (IC 95: 42 a 64,7) eran asintomáticos cuando se les realizó el test y un 27,9% (IC 95: 13,0 a 49,8) permanecieron asintomáticos. Los autores de la RS también analizaron la transmisión desde individuos asintomáticos (cinco estudios de calidad media/ alta realizados en China y Corea). De los 96 contactos de 13 pacientes asintomáticos un 18,8% fueron positivos. El único estudio que analizó los contactos de pacientes infectados asintomáticos que se mantuvieron asintomáticos muestra que todos los contactos fueron negativos (solo cuatro pacientes). Los datos sugieren una gran variabilidad dependiendo de los contextos, pero apoyan que el control de casos y contactos no sería suficiente para el control de la enfermedad y, al contrario que pasa con otros tipos de coronavirus previos, es muy importante mantener la distancia social. El valor de la distancia social sobre la transmisión del SARS-CoV-2 ha sido objeto de varios estudios[35]. VoPham *et al*.[60] analizaron la relación entre la distancia social, medida mediante el GPS de teléfonos móviles y la incidencia de COVID-19 en EE.UU. Encontraron que mantener la distancia social conllevaba una disminución del 29% (tasa de incidencia ajustada de 0,71 [IC 95: 0,57 a 0,87]) en la infección por SARS-CoV-2. Li *et a*l. en un estudio observacional realizado en Wuhan encontraron que, tras las medidas de aislamiento de casos, cuarentena y restricción de movimientos, el número de contagios disminuyó un 52% en los casos primarios y un 63% en los casos secundarios[61].

Los estudios previos se basan en pruebas virológicas, que podría infravalorar los casos leves o asintomáticos. Bi et al [62] realizaron un estudio serológico de los contactos domésticos en Ginebra (Suiza) durante la primera ola de la Covid-19. Encontraron un riesgo de contagio en el hogar del 17.3%, muy superior al riesgo de infectarse en la comunidad (5,1%). La capacidad de contagio de los individuos asintomáticos fue 1/3 inferior a la de los sintomáticos y fueron responsable de 1/6 de las infecciones en el domicilio. Al analizar el contagio intradomiciliario por edad encontraron una mayor susceptibilidad de contagio de las personas mayores de 65 años y menor en los niños de 5-9 años, mientras que los de 10-19 tuvieron un riesgo de contagio similar a los adultos.

Transmisión secundaria en contactos

Para describir la dinámica de transmisión en la población general se utiliza la variable R_0, que se define como número básico reproductivo y describe la media de casos secundarios que se producen a partir de un caso índice en la población general. Los valores para el SARS-CoV-2 se sitúan entre 2-3. La transmisión desde los casos no es homogénea. Diversos estudios muestran cómo solo un 10-20% de casos son responsables de un 80% de casos secundarios[63,64]. La carga

viral en el momento del contacto parece que es un factor importante para determinar el riesgo de contagio, pero se sospecha que hay otros factores aun no aclarados.

Algunos autores han estudiado las características de los contagios secundarios en contactos. Li W *et al*.[65] analizaron las características de 105 casos y sus 392 contactos familiares. Encontraron una tasa de contagio del 16,3%. La tasa fue menor en niños con menos de 18 años de edad (4%) en comparación con adultos (17,1%). Para los pacientes que mantuvieron la cuarentena en casa desde el inicio de los síntomas la tasa de contagio fue de un 0%, comparado con el 16,7% de los que no guardaron cuarentena. El riesgo fue mayor para los cónyuges (27,8%) en relación con otros convivientes adultos (17,3%).

Un estudio más reciente de contactos en el domicilio (abril - septiembre 2020) realizado en EE.UU. por Grijalva *et al*[66], en el que controlaron 101 casos índice y sus 191 contactos familiares con un registro diario de síntomas y pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) diarias auto realizadas por los pacientes durante los 7 primeros días del contacto, encontraron un 53% (IC 95: 46 a 60) de infecciones secundarias (38% si se excluían las pruebas positivas iniciales). De ellos 36% fueron sintomáticos y 18% asintomáticos. La tasa de infección fue similar en niños y en adultos. Los menores de 12 años tuvieron un 53% (IC 95: 31 a 74) de infecciones secundarias y los niños entre 12-17 años un 38% (IC 95: 23 a 56). El 75% de las infecciones secundarias ocurrieron en los cinco días siguientes al contacto, igual para adultos que para niños.

Otros autores sitúan la tasa de ataque en el hogar en un 18,8% (IC 95: 15,4 a 22,2)[67]. El hogar es un lugar importante a la hora del contagio siendo 10 veces menor en los contactos fuera del hogar. Varios factores pueden influir en este porcentaje, como la edad, la ventilación y el número de convivientes [67-69]. En los casos de súper contagios, los contagios secundarios se producen mayoritariamente en el hogar. Es por ello que los distintos autores coinciden en la importancia de aislar al caso índice tras hacer la prueba diagnóstica de COVID-19, antes de conocer el resultado. El paciente debe permanecer en su habitación y si es posible utilizar un cuarto de baño personal. El resto de convivientes debería llevar mascarilla cuando permanezcan en estancias comunes [66].

<u>Transmisión en distintos contextos: embarazo, lactancia; colegios; interior/ exterior.</u>

- Transmisión vertical madres-hijos: ver en capítulo de prevención.
- Lactancia materna: ver en capítulo de prevención.
- La transmisión en eventos públicos (funerales, bodas, cumpleaños, reuniones familiares) se puso de evidencia de forma precoz al inicio de la epidemia, apoyando la necesidad de guardar la distancia social y evitar espacios cerrados, mal ventilados y con excesivo número de personas. [39,40,70,71]
- Transmisión en colegios: ver en capítulo de prevención.

- Contaminación: algunos autores han analizado la relación de la infección por SARS-CoV-2 con la contaminación.[72] Filippini *et al*. encontraron una correlación de la incidencia de enfermedad con los niveles de óxido nitroso medidos por satélite, reflejo indirecto de la contaminación. La contaminación podría influir en la transmisión del SARS-CoV-2 por dos vías: la cantidad de partículas suspendidas en el aire y los efectos inflamatorios de la contaminación sobre las vías respiratorias. Los autores admiten que en estos cambios podrían haber influido otros factores no controlados y que para demostrar la causalidad de la contaminación sobre el aumento de SARS-CoV-2 deberían hacerse más estudios (ver también página 44).

  Carteni *et al*. [73] estudiaron también el efecto de la contaminación sobre la incidencia del SARS-CoV-2, en un estudio diseñado principalmente para valorar el papel de la movilidad sobre la incidencia de SARS-CoV-2. Encontraron que el número de casos se correlacionó con la movilidad 21 días antes (analizaron la movilidad en coche, pues durante la pandemia el transporte público se utilizó menos). También se correlacionó con la temperatura y el número de test realizados, pero no se correlacionó con la densidad de población o la polución.

1.4.2. ¿Existen diferencias entre grupos de edad en cuanto a la capacidad de transmitir el virus SARS-CoV-2?

Hua CZ *et al*.[74] estudiaron la incidencia de COVID-19 en niños con menos de 14 años en Zhejiang, China. Encontraron que de un total de 1298 casos solo 43 fueron niños (3,3%). La incidencia en contactos de los casos fue de un 13,3% (IC 95: 9,5 a 16,9) para los niños frente a un 21,2% (IC 95: 17,6 a 24,7) para los adultos. El periodo de incubación duró una media de 9,1 días (4 a 21), más largo que en adultos que fue de 5 días (3 a 6,4 días). El pico de infección en niños se produjo dos semanas después de los adultos, hecho que puede ser debido a un mayor periodo de incubación. Se realizó la prueba de detección de SARS-CoV-2 en heces y fue positiva en 32. Se hizo un seguimiento telefónico de estos pacientes. La RT-PCR en heces tardó en negativizarse hasta incluso 70 días, pero no se detectó ninguna infección intrafamiliar durante el periodo de cuarentena.

Tomando los datos epidemiológicos por edad de China, Italia, Japón, Singapur, Corea del Sur y Canadá, Davies *et al* [75] elaboraron un modelo matemático para valorar la influencia de la edad sobre la transmisión de la enfermedad. Encontraron que los menores de 20 años tuvieron la mitad de riesgo de infección que los mayores de esta edad, con resultados similares en todas las regiones.

Una reciente RS con metanálisis[76] llega a las mismas conclusiones. Encontraron un riesgo de infección secundaria por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes menores de 20 años un 44% menor que en adultos. Esta diferencia fue mayor para niños entre 10-14 años.

Datos publicados por distintos países confirman la menor incidencia de casos en niños, principalmente en menores de 10 años [77-79].

Ludvigsson *et al*.[80] en su RS analizaron el papel de los niños en la transmisión del SARS-CoV-2 (hasta mayo 2020). Incluyeron 47 estudios. Los estudios que analizaron la carga viral en niños lo hicieron principalmente en niños sintomáticos, pero las cargas fueron menores que en los adultos. Los niños raramente fueron el caso inicial en sus familias y raramente son la causa de brotes. En otro estudio, Jones *et al*.[81] encontraron menos carga viral en menores de 20 años, que oscilaba entre la mitad y un tercio de la de los mayores de esa edad. En cuando a la transmisión sugieren que los niños podrían contagiar menos porque tiene menos síntomas. Baggio et al[82]analizaron la carga viral de adultos y niños en los primeros cinco días del inicio de síntomas por SARS-CoV-2 y no encontraron diferencias.

Surge la duda de si los niños, realmente se infectan menos o se infectan igual, pero sus infecciones son asintomáticas. La proporción de niños asintomáticos reales o presintomáticos se desconoce. La mayoría de los datos de los que se dispone provienen de hospitales, en los que no se realiza el seguimiento de los pacientes (por lo que no es posible distinguir entre presintomáticos o asintomáticos). Además, la mayoría de los niños sin síntomas no acuden a los hospitales ni a las consultas de atención primaria.

1.5. Factores de riesgo que predisponen a desarrollar COVID-19

1.5.1. ¿Cuáles son los factores de riesgo que predisponen a desarrollar la COVID-19 en la población general?

La OMS, en su página web, informa que “las personas con riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2 son los mayores de 60 años, aquellos con problemas médicos subyacentes como hipertensión arterial, problemas cardíacos o pulmonares, diabetes, obesidad o cáncer. No obstante, cualquier persona puede enfermar de COVID-19 y desarrollar enfermedad grave o morir en cualquier edad”.

Buscamos en la literatura datos sobre predisposición a enfermar de cualquier gravedad.

Un estudio epidemiológico en China[83], que con un trabajo exhaustivo de rastreo, analiza los casos secundarios en contactos estrechos de un caso índice (N= 100, seleccionan familias con niños) y concluyen que la tasa de ataque secundaria más alta se da en convivientes, sobre todo si el caso índice tiene tos seca (Odds ratio [OR]: 2,43 [IC 95: 1,31 a 4,64]); los adultos mayores de 60 años tuvieron mayor riesgo de infección que los niños menores de 14 años (OR: 5,52 [IC 95: 2,34 a 13,72]), pero no los adultos de 15 a 59 años (OR: 1,77 [IC 95: 0,84 a 3,99]).

Los datos recogidos durante la primera ola de la pandemia tuvieron el problema de que la escasez de test condicionó el infradiagnóstico. A pesar de ello, un estudio poblacional realizado en Tarragona (N= 79 071)[84] recoge con detalle los datos epidemiológicos basales de pacientes de más de 50 años, en los meses de marzo y abril de 2020, en los que encuentran un 22,6% de positividad de la RT-PCR. La incidencia (por 100 000 personas-periodo) fue de 441 (248, 141, 424, 1 303 y 3 135 en los tramos de edad de 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 y ≥90 años respectivamente); la tasa fue de 259 en los residentes en la comunidad contra 10 571 en los

institucionalizados. Aparte de la edad y la institucionalización, la existencia de enfermedad respiratoria y cardiaca crónica se asocia con una mayor incidencia de COVID-19 en adultos.

En Corea, un estudio de casos-controles[85] concluye que los factores de riesgo de padecer la infección en adultos son: diabetes (OR: 1,21 [IC 95: 1,11 a 1,32]), osteoporosis (OR: 1,16 [IC 95: 1,05 a 1,28]), artritis reumatoide (OR: 1,24 [IC 95: 1,05 a 1,45]), abuso de substancias (OR: 1,38 [IC 95: 1,08 a 1,76]) y esquizofrenia (OR: 1,72 [IC 95: 1,47 a 2,02]).

En un estudio transversal poblacional realizado en México[86] encontraron que los individuos con diabetes tenían 9 veces más probabilidad de tener una prueba de SARS-CoV-2 positiva (OR: 1,09; IC 95:1,08 a 1,10)

En una revisión en la que se analizaron datos de los 50 países con más incidencia de COVID-19, estudiaron la relación de 14 factores con su incidencia mediante un análisis de regresión y encontraron la obesidad como único factor relacionado con el número de casos (p=0.011)[87]

Una RS de 97 estudios en personal sanitario (N= 230 389), hasta julio de 2020[88], encuentra una prevalencia por RT-PCR del 11% (IC 95: 7 a 15) y por serología 7% (IC 95: 4 a 11); el personal más afectado fue enfermería, que supuso el 48% (IC 95: 41 a 56) y el puesto de trabajo más frecuente en hospitalización no urgente (43%; IC 95: 28 a 59).

Otro estudio realizado en 4664 sanitarios suizos[89] con un 3% de seropositivos encontraron como factores asociados a la seropositividad el haber sido contacto con un positivo (OR ajustada [ORa] 59; IC 95: 33 a 106), trabajar en unidades COVID (ORa 2,3; IC 95: 1,2 a 4,2) y el género masculino (ORa 1,9; IC95: 1,1 a 3,1). Ser grupo sanguíneo O+ frente a no (ORa 0,5; IC 95: 0,3 a 0,8), fumador activo (ORa 0,4; IC 95: 0,2 a 0,7), vivir con niños < 12 años (ORa 0,3; IC 95:0,2 a 0,6) o ser médico (ORa 0,2; IC 95: 0,1 a 0,5) se asociaron con un menor riesgo de COVID-19.

En Suecia, con bases de datos poblacionales (algo más de 9 millones de individuos) calculan el peso y la prevalencia de los factores de riesgo señalados por la OMS y el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)[90,91] (ser mayor de 70 años o con enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o diabetes) con los datos de tres años antes de la pandemia para así calcular si la capacidad sanitaria está dimensionada para soportar la sobrecarga asistencial. Concluyen que uno de cada cinco individuos en Suecia está en riesgo de una infección grave por COVID-19[92]. Un estudio similar en Brasil [93] encuentra que entre la tercera parte y la mitad de los brasileños presentan por lo menos un factor de riesgo de COVID-19 grave.

La sociedad Española de Fibrosis Quística, publica una serie de 8 casos confirmados de COVID-19 entre marzo y mayo de 2020[94], dos de ellos en menores de 18 años, con una incidencia acumulada de 32/10 000 pacientes, la cual es inferior a la incidencia en la población general (49/10 000) y sin ningún fallecimiento. Son datos recogidos mediante una encuesta a los especialistas (77% de respuestas), que no incluyen el fallecimiento por complicaciones de COVID-19, de un adulto con fibrosis quística que había recibido un trasplante pulmonar. Esta

menor incidencia en pacientes de fibrosis quística puede ser debida a sus hábitos de autoprotección frente a infecciones respiratorias.

Una revisión sistemática sobre la incidencia de COVID-19 en pacientes (adultos y niños) trasplantados de órgano sólido abdominal[95] encuentran 39 casos, con una mediana de cuatro años desde el trasplante, la tasa de mortalidad en estos 39 casos fue del 25,64%, sin fallecimientos entre los niños. Son datos procedentes de series de casos, sin poder establecer incidencias.

En cuanto a factores de riesgo ambientales, un estudio en China estudia si la contaminación y las condiciones meteorológicas influyen en la incidencia diaria de COVID-19 en las tres ciudades más golpeadas por la pandemia[96] y encuentran una correlación positiva con el nivel de partículas en el aire menores de 2,5 µm y con la humedad relativa en el aire y correlación negativa con partículas mayores y con la temperatura. Qi *et al*[60] analizaron también la relación de la Covid-19 con la humedad y la temperatura y encontraron una correlación positiva entre la infección y la humedad solo si la temperatura era baja. Un estudio realizado en 33 ciudades de EE.UU. de más de 500 000 habs. encuentra, con metarregresión, que la prevalencia de COVID-19 disminuye significativamente al aumentar la temperatura, el índice ultravioleta, la radiación solar directa, el número de horas de sol y al disminuir la velocidad del viento[97].

También se ha relacionado la altitud (residir en zonas montañosas) con una menor susceptibilidad a la infección, pero otras muchas circunstancias, como el aislamiento y el modo de vida son factores de confusión que dificultan sacar conclusiones claras[98].

Un estudio en Corea[99] analiza el riesgo de infección entre grupos de edad utilizando un modelo de tipo vector autorregresivo, observando que el riesgo de coronavirus en mayores de 60 años se dobla cuando aumenta la incidencia en personas de 20 a 39 años. Y recíprocamente, cuando es la incidencia en mayores la que aumenta, esta se sigue de aumento en otros grupos de edad. Sin embargo, el riesgo en los más jóvenes no se ve afectado por el aumento de incidencia en otros grupos.

El déficit de vitamina D se ha postulado como factor de riesgo para contraer la COVID-19, pero los resultados de los estudios son contradictorios y no concluyentes. La hipótesis se basa en la mayor incidencia de COVID-19 en minorías étnicas de piel oscura, tanto en EE.UU. como en el Reino Unido, minorías en las que es mayor el déficit de vitamina D, sobre todo si viven en latitudes altas. Pero hay un importante factor de confusión, las condiciones socioeconómicas desfavorables, que condicionan mayor hacinamiento, entre otros factores de riesgo. Un estudio de cohortes retrospectivo relaciona resultado positivo de RT-PCR a SARS-CoV-2 en 489 personas adultas, con niveles vitamina D en el año previo y concluyen que tener una deficiencia probable de vitamina D aumenta el riesgo de RT-PCR positiva (Riesgo relativo [RR]: 1,77; IC 95: 1,12 a 2,81)[100]. Por el contrario, otro estudio[101] no encuentra tal relación, tomando datos del biobanco de Reino Unido.

Un estudio poblacional en EE. UU., estudia los factores de riesgo social con la incidencia y mortalidad por COVID-19, desde enero hasta julio de 2020[102] con más de 4 millones de casos y casi 50.000 muertes. Utilizan el índice de vulnerabilidad social y encuentran un gran número de factores de inequidad social relacionados significativamente con la incidencia y muerte por COVID-19. Índice global de vulnerabilidad social para incidencia de COVID-19 RR: 1,14 (IC 95: 1,13 a 1,16). Otro estudio realizado con posterioridad (junio a diciembre 2020) en California[103], encontró un mayor riesgo de COVID-19 en población que vivía en zonas con un ingreso anual inferior a 65000 dólares (ORa 1,77; IC95 1,72 a 1,82), familias con <85% de individuos con seguro médico (ORa 1,29; IC95 1,25 a 1,33) o < 60% con empleo (ORa 1,42; IC95 1,41 a 1,44) independientemente del grupo étnico al que pertenecieran.

Por otro lado, el hábito de fumar ha resultado sorprendente ya que aparece como factor protector[89]. Un estudio en Grecia[104] repite los análisis de una RS previa y no encuentra asociación significativa entre tabaquismo y mala evolución o muerte por COVID-19, mientras que encuentra una prevalencia inusualmente baja de fumadores entre los ingresados por COVID-19. Aunque esta relación parece estar relacionada con factores de confusión[105]

El grupo sanguíneo ABO se ha relacionado, en algunos estudios, con el riesgo de infección por COVID-19[105], hecho reseñado previamente con otros coronavirus. Un estudio[106] diseñado para analizar este hecho encontró que los pacientes ingresados por COVID-19 (incluidos todo el rango de gravedad de la enfermedad) tenían grupo O con menos frecuencia (37,1 vs 40,8; p<0,0001), grupo A con igual frecuencia (p=0,487) y grupo B (28,9 vs 26,6; p<0,0023) o AB (8,5 vs 6,5; p<0,001) con más frecuencia que la población general. No encontraron diferencias con el RhD.

Como conclusión, aunque cualquier persona no inmunizada puede padecer la infección, las personas de mayor edad y con enfermedades previas tienen mayor riesgo de enfermedad grave. Parece que hay mayor riesgo de contagio en adultos, en ancianos institucionalizados, en convivientes de enfermos con tos seca, adultos con obesidad y en grupos poblacionales de menor nivel socioeconómico. También podrían influir determinadas condiciones meteorológicas y geográficas.

1.5.2. ¿Cuáles son los factores de riesgo que predisponen a desarrollar la COVID-19 en la población pediátrica?

El estudio ya referido de Hu[83], sobre trazado de contactos estrechos de un caso índice en domicilios con niños, encuentra que los adultos mayores de 60 años tuvieron mayor riesgo de desarrollar la COVID-19 que los niños menores de 14 años (OR: 5,52 [IC 95: 2,34 a 13,72]).

Un estudio[107] analiza los niveles de vitamina D en 40 niños ingresados con COVID-19 (entre un mes y 18 años), comparando con 45 niños sanos procedentes de una consulta de endocrinología en quienes se hubiese determinado los niveles de vitamina D. Encuentran que los niños con COVID-19 tienen niveles de vitamina D significativamente más bajos (mediana: 13,14 µg/L [rango: 4,19 a 69,28]) que los controles (mediana: 34,81 µg/L [rango: 3,8 a 77,42]) y además con una correlación negativa con respecto al síntoma fiebre (r: 0,358, p:0,023). Se señala al déficit

de vitamina D como un posible factor de riesgo, pero dadas las limitaciones del estudio (carácter retrospectivo, muestra pequeña) no es posible llegar a conclusiones definitivas.

Una revisión sistemática[108] no llega a ninguna conclusión sobre si el asma (enfermedad pulmonar crónica más frecuente en la infancia) es un factor de riesgo para contraer la infección en niños. Parece que es menos frecuente el COVID-19 en niños y jóvenes asmáticos especulándose sobre el hipotético efecto protector de la medicación antiasmática, particularmente los esteroides inhalados o sistémicos, entre otros [109]. Aunque el asma no sea factor de riesgo para infectarse por SARS-CoV-2, los pacientes asmáticos duplican el riesgo de ingreso cuando se infectan (ver pág. 65; ref. Graff *et al.*)

Resumen de la evidencia

Calidad	Datos epidemiológicos
Moderada	En todos los grupos de edad a nivel mundial la seroprevalencia de contacto con el virus SARS-CoV-2 es de 5,3% (IC 95: 4,2 a 6,4)
Moderada	En población pediátrica (desde el nacimiento hasta los 18 años) la seroprevalencia de contacto con el virus SARS-CoV-2 es de 1,56% (IC95: 0 a 3,12)
Moderada	En todos los grupos de edad a nivel mundial la incidencia de enfermedad clínica (COVID-19) es de 3512,16 /100 000 habs.
Baja	En población pediátrica (desde el nacimiento hasta los 18 años) la incidencia de enfermedad clínica (COVID-19) es de 0,8-2,1% de la incidencia general
Moderada	La tasa global de mortalidad (acumulada) por COVID-19 a nivel mundial es de 68,29/100 000 habs.
Moderada	La tasa global de mortalidad por COVID-19 en España es de 190,11/100 000 habs.
Moderada	La tasa global de letalidad de la COVID-19 a nivel mundial es: tasa de letalidad por casos: 2,22%; tasa de letalidad por infección: 0,68% (IC 95: 0,53-0,82)
Moderada	La tasa global de letalidad por COVID-19 en España es: tasa de letalidad por casos: 1,94% tasa de letalidad por infección: 1,1% (IC 95: 1,0% a 1,2%)
Baja	La tasa de mortalidad por COVID-19 en población pediátrica a nivel mundial es menor del 0,08%
Alta	La tasa de mortalidad por COVID-19 en población pediátrica de menos de 14 años en España es de 0,042/100 000 habs. TLC: 0,0094%
	Mecanismos de transmisión del SARS CoV-2
Baja	El contagio por SARS-CoV-2 se produce principalmente a través de gotículas respiratorias (>100µm)
Baja	El contagio del SARS-CoV-2 por aerosoles (<100µm) se produce principalmente en espacios cerrados
Baja	Se duda del valor del contagio a través de superficies o por contacto
Baja	El periodo de infectividad del virus comienza dos días antes de la clínica y puede extenderse hasta 10 días después. Es más largo en enfermos graves (solo si síntomas persistentes)
Baja	Se desconoce el periodo de infectividad de individuos asintomáticos. Por ello es menos eficaz el control solo de casos y contactos y es muy importante mantener la distancia social
Baja	El efecto de la contaminación sobre la transmisión del SARS CoV-2 es dudoso y se basa en estudios con alto riesgo de sesgos
Baja	La carga viral en vías respiratorias altas parece menor en la población menor de 20 años
	Factores de riesgo que predisponen a desarrollar COVID-19
Baja	Los pacientes de mayor edad, especialmente si están institucionalizados, tienen mayor riesgo de contraer la COVID-19. Tasas/100 000: 248 (50-59 años), 3135 (>90 años), 259 (residentes en la comunidad), 10 571 (institucionalizados)
Moderada	Un gran número de indicadores de inequidad social están relacionados significativamente con la incidencia y muerte por COVID-19. Índice global de vulnerabilidad social para incidencia (riesgo relativo [RR]: 1,14 [IC 95: 1,13 a 1,16])
Muy baja	La deficiencia en los niveles de vitamina D podría ser un factor de riesgo para el contagio en adultos. RR: 1,77 (IC 95: 1,12 a 2,81)
Muy baja	Los niños con COVID-19 tienen niveles de vitamina D significativamente más bajos (13,14 µg/L [IC 95: 4,19 a 69,28]) que los controles (34,81 µg/L [IC 95: 3,8 a 77,42])
Baja	A mayor contaminación ambiental (partículas <2,5 µm) y humedad mayor riesgo de infección (principalmente con temperaturas bajas). A mayor temperatura e irradiación solar menor prevalencia de COVID-19
Muy baja	A mayor altitud existe menor riesgo de infección
Muy baja	Los niños asmáticos parece que tienen menor riesgo de infección por SARS-CoV-2

Bibliografía

1. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R et al. Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19). BMJ Best Pract [Internet]. 2020; Available from: https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000201/pdf/3000201/Enfermedad de coronavirus 2019 %28COVID-19%29.pdf.

2. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, *et al*. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet. 2020;396(10250):535–44.

3. Takita M, Matsumura T, Yamamoto K, Yamashita E, Hosoda K, Hamaki T, *et al.* Geographical profiles of COVID-19 outbreak in Tokyo: An analysis of the Primary Care clinic–based point-of-care antibody testing. J Prim Care Community Health. 2020;11.

4. Schmidt SB, Grüter L, Boltzmann M, Rollnik JD. Prevalence of serum IgG antibodies against sars-cov-2 among clinic staff. PLoS One. 2020;15: (6 6):4–11.

5. Menachemi N, Yiannoutsos CT, Dixon BE, Duszynski TJ, Fadel WF, Wools-Kaloustian KK, *et al*. Population point prevalence of SARS-CoV-2 infection based on a statewide random sample — Indiana, April 25–29, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:960–4.

6. Torres JP, Piñera C, De La Maza V, Lagomarcino AJ, Simian D, Torres B, *et al.* SARS-CoV-2 antibody prevalence in blood in a large school community subject to a Covid-19 outbreak: a cross-sectional study. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Jul 10; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32649743.

7. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, *et al.* Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. Lancet. 2020;396:313–9.

8. Murhekar MV, Bhatnagar T, Selvaraju S, Saravanakumar V, Thangaraj JWV, Shah N, *et al.* SARS-CoV-2 antibody seroprevalence in India, August–September, 2020: findings from the second nationwide household serosurvey. Lancet Glob Heal [Internet]. 2021;9(3):e257–66. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33515512.

9. Smith BK, Janowski AB, Danis JE, Harvey IB, Zhao H, Dai Y-N, *et al.* Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children and adults in St. Louis, Missouri, USA. mSphere. 2021;6:e01207-20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33536325

10. Lai C-C, Wang J-H, Hsueh P-R. Population-based seroprevalence surveys of anti-SARS-CoV-2 antibody: An up-to-date review. Int J Infect Dis. 2020;101:314–22.

11. Chen X, Chen Z, Azman AS, Deng X, Sun R, Zhao Z, *et al.* Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2021:S2214-109X(21)00026-7.

12. Randolph HE, Barreiro LB. Herd immunity: understanding COVID-19. Immunity. 2020;52:737-41.

13. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 25]. Available from: https://covid19.who.int/table

14. The Real Time Statistics Project. worldometer [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: https://www.worldometers.info/world-population/

15. American Academy of Pediatrics and the Children's Hospital Association. Children and COVID-19: State Data Report [Internet]. [cited 2021 Jan 8]. Available from:

https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/

16. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, *et al*. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:759–65.

17. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. Int J Infect Dis. 2020;101:138–48. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220321809

18. Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Yotti R, Oteo-Iglesias J, *et al*. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. BMJ. 2020;371:m4509. Available from: https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m4509

19. Equipo COVID-19. RENAVE.CNE (ISCII). Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe COVID-19 no30. 11 de mayo de 2020[internet] 2020[cited 2021 jan 11. Madrid; 2020. Available from: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes COVID-19/Informe no 30. Situación de COVID-19 en España a 11 de mayo de 2020.pdf

20. Equipo COVID-19. RENAVE.CNE (ISCII). Informe no 60. Situación de COVID--19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo[internet]2021[cited 2021 jan 11]. Spain; 2021. Available from: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx

21. Tagarro A, García-Salido A, Martínez EV, Vega-Piris L, Mellado MJ. Low COVID-19 mortality in Spanish children. Lancet Child Adolesc Health. 2021;5:e24-e25

22. Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho PEF, Christakis DA, et al. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 across the United States. JAMA Pediatr. 2021;175:176–84.

23. Organizacióin Mundial de la Salud. Vías de transmisión del virus de la COVID-19: repercusiones para las recomendaciones relativas a las precauciones en materia de prevención y control de las infecciones [Internet]. 2020 March[cited 2022 Jan 12]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations

24. Alcamí A, del Val M, Hernán M, Latassa P JJlqX *et al*. Informe científico sobre vías de transmisión del SARS-CoV-2. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Spain [internet]; 2020. [cited 2020 Nov 1] Available from: https://www.ciencia.gob.es/portal/site/MICINN/menuitem.edc7f2029a2be27d7010721001432ea0/?vgnextoid=673bb7e72db

25. CDC. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. Scientific Brief: SARS-CoV-2 and Potential Airborne Transmission | CDC [Internet]. CDC. 2020 [cited 2020 Dec 10]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html

26. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. How Coronavirus Spreads | CDC [Internet]. Updated may 2021. CDC. 2020 [cited 2022 jan 12]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fscience%2Fscience-briefs%2Fscientific-brief-sars-cov-2.html

27. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, *et al*. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. Sci Rep. 2020;10: 12732

28. Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. The Lancet Infectious Diseases. 2020. Sept. S1473-3099(20)30678-2.

29. Buonanno G, Morawska L, Stabile L. Quantitative assessment of the risk of airborne transmission of SARS-CoV-2 infection: Prospective and retrospective applications. Environ Int. 2020;145:106112.

30. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Ann Intern Med. 2020 ; 17:1-12

31. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, *et al*. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. Vol. 144, Environmental International. Elsevier Ltd; 2020. p. 106039.

32. Moreno Grau S, Alvarez Leon EE, García dos Santos R, Diego Roza C, Ruiz de Arana M, Marín Rodríguez I *et al*. Evaluación del riesgo de la transmisión de SARS-CoV-2. Medidas de prevención y recomendaciones. Ministerio de Sanidad [internet]. Spain.[cited 2020 November 18] Available from: https://1bestlinks.net/CtSxC

33. Goldman E. Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. Lancet Infect Dis;20:892–3.

34. CDC. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 —. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:477–81.

35. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, *et al*. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2020;395:1973–87.

36. Li Y, Qian H, Hang J, Chen X, Hong L, Liang P, *et al*. Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. medRxiv. 2020;22:20067728.

37. Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T, Saito T, Sunagawa T, Matsui T, *et al*. Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv. 2020;16:.20029272.

38. Qian H, Miao T, LIU L, Zheng X, Luo D, Li Y. Indoor transmission of SARS-CoV-2. Indoor Air. 2020; 7:20053058.

39. James A, Eagle L, Phillips C, Hedges DS, Bodenhamer C, Brown R, *et al*. High COVID-19 Attack Rate Among Attendees at Events at a Church — Arkansas, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:632–5.

40. Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, Funk S, Knight GM. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? Wellcome Open Res. 2020;5:86

41. Hong LX, Lin A, He ZB, Zhao HH, Zhang JG, Zhang C, *et al*. Mask wearing in pre-symptomatic patients prevents SARS-CoV-2 transmission: An epidemiological analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;36:101803.

42. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 21]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-rapid-increase-sars-cov-2-variant-united-kingdom

43. Yang W, Shaman J. Development of a model-inference system for estimating epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern. Nature Comunications 2021;12:5573

44 Center for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. Science Brief: Omicron (B.1.1.529) Variant [Internet]. CDC. 2021 [cited 2022 jan 18]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicron-variant.html#print

45 Brandal L T, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U et al .Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. Euro Surveill. 2021;26(50):pii=2101147.

46 United Kingdom Health Security Agency. Risk assessment for SARS-CoV_2 variant: Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529).London: UK Health Security Agency. [Accessed: 8 Dec 2021].Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1038442/3_December-2021-risk-assessment-for-SARS_Omicron_VOC-21NOV-01_B.1.1.529.pdf

47 Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Evaluación del riesgo de la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles. Medidas de prevención y recomendaciones. 2020. Ministerio de Sanidad [internet]. Spain.[cited 2020 November 18] Available from: https://1bestlinks.net/CtSxC

48 —He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, *et al*. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26:672–5.

49. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, *et al*. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. Eurosurveillance. 2020;25:2001483

50 —Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. Clin Infect Dis. 2020;71:2663-2666.

51 —Van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, *et al*. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). Nature Comunications. 2021; 12:267.

52 Mecenas P, Bastos RT da RM, Vallinoto ACR, Normando D. Effects of temperature and humidity on the spread of COVID-19: A systematic review. PLoS One. 2020;15:e0238339.

53 —Lin J, Huang W, Wen M, Li D, Ma S, Hua J, *et al*. Containing the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Meteorological factors and control strategies. Sci Total Environ. 2020;744:140935.

54 Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, *et al*. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. Ann Intern Med. 2020;172:577–82.

55 Goyal A, Reeves DB, Cardozo-Ojeda EF, Schiffer JT, Mayer BT. Wrong person, place and time: Viral load and contact network structure predict SARS-CoV-2 transmission and super-spreading events. medRxiv. 2020; sept 28 (preprint).

56 Centers for Disease Control and Prevention. Investigation of a SARS-CoV-2-B.1.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster —Nebraska- November-December 2021. MMWR Early Release. Vol. 70. December 28, 2021.

57 Qiu X, Nergiz AI, Maraolo AE, Bogoch II, Low N, Cevik M. Defining the role of asymptomatic and pre-symptomatic SARS-CoV-2 transmission – a living systematic review. MedRxiv; 2020. p. 2020.09.01.20135194.

58 Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, *et al*. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. Eurosurveillance. 2020;25:2000257.

59 Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, *et al*. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15: e0241536.

60 VoPham T, Weaver MD, Hart JE, White M NP. Effect of social distancing on COVID-19 incidence and mortality in the US. Medrvix. 2020;(preprint).

61 Li F, Li Y-Y, Liu M-J, Fang L-Q, Dean NE, Wong GWK, *et al*. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. Lancet Infect Dis. 2021; S1473-3099(20)30981-6

62 Bi Q, Lessler J, Eckerle I, Lauer SA, Kaiser L, Vuilleumier N, et al. Insights into household transmission of SARS-CoV-2 from a population-based serological survey. Nat Commun 2021;12:3643.

63 Althouse BM, Wenger EA, Miller JC, Scarpino S V., Allard A, Hébert-Dufresne L, *et al*. Stochasticity and heterogeneity in the transmission dynamics of SARS-CoV-2. arXiv.2020; 2005.13689v1

64 Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, *et al*. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20:911–9.

65 Li W, Zhang B, Lu J, Liu S, Chang Z, Cao P, *et al*. The characteristics of household transmission of COVID-19. Clin Infect Dis. 2020;71:1943–6.

66 Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, McLean HQ, Hanson KE, Belongia EA, *et al*. Transmission of SARS-COV-2 Infections in Households — Tennessee and Wisconsin, April–September 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Oct 30;69:1631.

67 Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of secondary attack rate. AMA Netw Open.2020 ;3:e2031756.

68 Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W, *et al*. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. BMJ Glob Heal. 2020;5:2794.

69 Luo L, Liu D, Liao X, Wu X, Jing Q, Zheng J, *et al*. Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China : A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;173:879–87.

70 Ghinai I, Woods S, Ritger KA, McPherson TD, Black SR, Sparrow L, *et al*. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings — Chicago, Illinois, February–March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:446–50.

71 Whaley CM, Cantor J, Pera M, Jena AB. Assessing the Association Between Social Gatherings and COVID-19 Risk Using Birthdays. JAMA Intern Med 2021;181:1090–9.

72 Filippini T, Rothman KJ, Goffi A, Ferrari F, Maffeis G, Orsini N, *et al*. Satellite-detected tropospheric nitrogen dioxide and spread of SARS-CoV-2 infection in Northern Italy. Sci Total Environ. 2020;739: 140278

73 Cartenì A, Di Francesco L, Martino M. How mobility habits influenced the spread of the COVID-19 pandemic: Results from the Italian case study. Sci Total Environ. 2020;741:140489.

74 Hua CZ, Miao ZP, Zheng JS, Huang Q, Sun QF, Lu HP, *et al*. Epidemiological features and viral shedding in children with SARS-CoV-2 infection. J Med Virol. 2020;92:2804–12.

75 Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Pearson CAB, *et al*. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. Nat Med. 2020;26:1205–11.

76 Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, *et al*. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection among Children and Adolescents Compared with Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Pediatrics 2021; 175: 143–56.

77 Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, *et al*. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature. 2020; 584:425–9.

78 Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, *et al*. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. N Engl J Med. 2020;382:2302–15.

79 Jeong EK, Park O, Park YJ, Park SY, Kim YM, Kim J, *et al*. Coronavirus disease-19: The first 7,755 cases in the Republic of Korea. Osong Public Heal Res Perspect. 2020;11:85–90.

80 Ludvigsson JF. Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic – A systematic review. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2020;109:1525–30.

81 Jones T, Mühlemann B, Veith T, Biele G, Zuchowski M, Hoffmann J, *et al*. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. Medrvix. 2020.

82 Baggio S, L´Huillier AG, Yerly S, Bellón M, Wagner N, Rohr M et al. SARS-CoV-2 viral load in the upper respiratory tract of children and adults with early acute COVID-19. Clinical Infectious Diseases, 2020. Published online 6 August 2020.

83 Hu P, Ma M, Jing Q, Ma Y, Gan L, Chen Y, *et al*. Retrospective study identifies infection related risk factors in close contacts during COVID-19 epidemic. Int J Infect Dis. 2021;103:395–401.

85 Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Torrente-Fraga C, Vila-Rovira A, Satué-Gracia E, Hospital-Guardiola I, de Diego-Cabanes C, Gómez-Bertomeu F B-GJ. Evaluación de la incidencia y perfil de riesgo de covid-19 según comorbilidad previa en adultos ≥50 años del área de tarragona. Rev Esp Salud Pública. 2020;94:1–15.

85 Ji W, Huh K, Kang M, Hong J, Bae GH, Lee R, *et al*. Effect of Underlying Comorbidities on the Infection and Severity of COVID-19 in Korea: a Nationwide Case-Control Study. J Korean Med Sci. 2020 Jun 29;35(25):e237.

86 Seiglie JA, Serván-Mori E, Manne-Goehler J, Meigs JB, Miranda JJ, Sosa-Rubí SG, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for SARS-CoV-2 test positivity in Mexico: A propensity score matched study. Diabetes Res Clin Pract 2021;178:108953.

87 Morshed MM, Sarkar SK. Common factors of COVID-19 cases and deaths among the most affected 50 countries. Diabetes Metab Syndr 2021;15:102247.

88 Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, *et al*. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. Vol. 190, American Journal of Epidemiology. Oxford University Press; 2021. p. 161–75.

89 Kahlert CR, Persi R, Güsewell S, Egger T, Leal-Neto OB, Sumer J, et al. Non-occupational and occupational factors associated with specific SARS-CoV-2 antibodies among hospital workers - A multicentre cross-sectional study. Clin Microbiol Infect 2021;27:1336–44.

90 World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic.2020 [Internet]. Información básica sobre la COVID-19 ¿quién corre mayor riesgo de presentar un cuadro grave de COVID-19? 2020. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019

91 European Centre for Disease Prevention and Control. Disease background of COVID-19. 2020.[internet] 2020 [cited 2020 November 18] Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology

92 Gémes K, Talbäck M, Modig K, Ahlbom A, Berglund A, Feychting M, *et al*. Burden and prevalence of prognostic factors for severe COVID-19 in Sweden. Eur J Epidemiol. 2020;35(5):401–9.

93 Rezende LFM, Thome B, Schveitzer MC, de Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (COVID-19) in Brazil. Rev Saude Publica. 2020;54:1–9.

94 Mondejar-Lopez P, Quintana-Gallego E, Giron-Moreno RM, Cortell-Aznar I, Ruiz de Valbuena-Maiz M, Diab-Caceres L, *et al*. Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: Incidence and results of the national CF-COVID19-Spain survey. Respir Med. 2020;170(May).

95 Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, Pinheiro RS, Galvão F, Andraus W, *et al*. COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review. Clinics. 2020;75:1–11.

96 Jiang Y, Wu XJ, Guan YJ. Effect of ambient air pollutants and meteorological variables on COVID-19 incidence. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020;41(9):1011–5.

97 Takagi H, Kuno T, Yokoyama Y, Ueyama H, Matsushiro T, Hari Y, *et al*. The higher temperature and ultraviolet, the lower COVID-19 prevalence–meta-regression of data from large US cities. Vol. 48, American Journal of Infection Control. Mosby Inc.; 2020. p. 1281–5.

98 Pun M, Turner R, Strapazzon G, Brugger H, Swenson ER. Lower Incidence of COVID-19 at High Altitude: Facts and Confounders. High Alt Med Biol. 2020;21(3):217–22.

99 Yu X. Risk interactions of coronavirus infection across age groups after the peak of COVID-19 epidemic. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(14):1–14.

100 Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. JAMA Netw open. 2020 Sep 1;3(9):e2019722.

101 Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, *et al*. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2020 Jul 1;14(4):561–5.

102 Karmakar M, Lantz PM, Tipirneni R. Association of Social and Demographic Factors With COVID-19 Incidence and Death Rates in the US. JAMA Netw Open. 2021 Jan 29;4(1):e2036462.

103 Allan-Blitz L-T, Goldbeck C, Hertlein F, Turner I, Klausner JD. Association of Lower Socioeconomic Status and SARS-CoV-2 Positivity in Los Angeles, California. J Prev Med Public Health 2021;54:161–5.

104 Farsalinos K, Bagos PG, Giannouchos T, Niaura R, Barbouni A, Poulas K. Smoking prevalence among hospitalized COVID-19 patients and its association with disease severity and mortality: an expanded re-analysis of a recent publication. Harm Reduct J. 2021.16;18:9.

105 Eakin MN, Neptune E. Smoking and COVID-19: The Real Deal. Ann Am Thorac Soc 2021;18:1610–3.

106 Al-Youha SA, Alduaij W, Al-Serri A, Almazeedi SM, Al-Haddad M, Jamal MH, et al. The impact of ABO blood groups on clinical outcomes and susceptibility to COVID-19: A retrospective study in an unselected population. Transfusion 2021;61:1631–41.

107 Yılmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? Pediatr Pulmonol. 2020 Dec 1;55(12):3595–601.

108 Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. Pediatr Pulmonol. 2020;55(9):2412–8.

109 Liuzzo Scorpo M, Ferrante G, La Grutta S. An Overview of Asthma and COVID-19: Protective Factors Against SARS-COV-2 in Pediatric Patients. Front Pediatr 2021;9:661206.

110 Harvey AP, Fuhrmeister ER, Cantrell M, Pitol AK, Swarthout JM, Powers JE et al. Longitudinal monitoring of SARS-CoV-2 RNA on high-touch surfaces in a community setting. Environ Sci Technol lett 2020; 8: 168-175

2. Clínica

Preguntas para responder:

2.1 ¿Qué síntomas y signos presentan los niños tras la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19?
2.2 ¿Cuál es la prevalencia de cada síntoma en niños y adolescentes con COVID-19 confirmada?
2.3 ¿Qué casos con infección por COVID-19 deberían derivarse al hospital?
2.4 ¿Existen secuelas o complicaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la edad pediátrica?
2.6 ¿Cuál es la afectación neonatal tras infección de la madre durante la gestación por SARS-CoV-2 o COVID-19 tras la infección postnatal?

2.1. ¿Qué síntomas y signos presentan los niños tras la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19?

2.1.1. Descripción de los estudios

Para contestar las preguntas sobre la clínica general por COVID-19 se seleccionaron18 estudios, 17 originales[1–17] y una RS[18] (ver anexo 2: tablas resumen de la evidencia del capítulo de clínica A2.1.1 y A2.1.2). Se incluyeron las series de pacientes con infección confirmada por COVID-19 que recogieran datos clínicos, excluyendo las series de casos neonatales, las que sólo incluían pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o pacientes con el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS), ya que los neonatos, el SIM-PedS y otras formas graves de COVID-19 se desarrollan en otras preguntas clínicas. El documento final fue sometido a revisión externa por un grupo de expertos. Tras esta revisión, se incorporaron dos nuevos estudios[19,20]. En relación con el diseño hubo dos estudios de cohortes, uno de casos-controles, 15 transversales (de los cuales seis fueron multicéntricos) y una RS. Todos los estudios, salvo uno de cohortes, fueron retrospectivos. El tamaño de los estudios originales osciló entre 10 y 651 pacientes. La RS aportó datos variables según los síntomas (N entre 1330 y 405). La mayoría se realizó en el ámbito hospitalario, con pacientes atendidos en urgencias y de forma mayoritaria ingresados. En 12 estudios hubo ingresos en planta y UCI. Algunos incluyen entre el total de pacientes casos graves o complicados o pacientes con SIM-PedS[3,5,8,12]. Hubo representación de pacientes extrahospitalarios en seis estudios. El de mayor tamaño fue el de Otto *et al.*[16], que incluyó la red ambulatoria de un hospital de Pensilvania (62% del número total de pacientes (N= 424). El multicéntrico de Götzinger *et al.*[11] presentó un 13% (N= 582) de datos de atención primaria. Maltezou *et al.*[20] (N=203), presentaron datos nacionales de la red de vigilancia de Grecia, con el porcentaje más elevado de casos no ingresados (68,5%). DeBiasi *et al.*[2] incluyeron el 75% (N=177) de pacientes no ingresados atendidos en un hospital de Washington, Korkmaz *et al*.[13] el 46% (N= 81) de pacientes ambulatorios en un hospital turco y

Yonker *et al.* [8] (N= 67) incluyen pacientes atendidos en la urgencia de un hospital de los Estados Unidos de América (EE.UU.) aunque no dan datos sobre los ingresos. El 57,3% de los pacientes procedían de estudios europeos, cinco multicéntricos (de Grecia, Italia, Paris y dos plurinacionales, uno con participación de 25 países incluyendo a España y otro realizado en Inglaterra, Escocia y Gales), y tres unicéntricos (de Francia, Italia y España). Siete estudios eran de América: cinco de EE. UU., uno de Cuba y uno de Brasil. Hubo cuatro asiáticos (tres de China, uno de Turquía). Los datos de la RS proceden de forma mayoritaria de China, Corea y EE. UU.

Se realizó valoración de la calidad con la escala de Newcastle Ottawa adaptada para estudios observacionales (ver anexo 2: tablas de valoración de la calidad con la escala de Newcastle Ottawa: A2.1.3, A2.1.4 y A2.1.5). De forma global todos los estudios tuvieron riesgo de sesgo, siendo este menor en cuatro de ellos[5,11,12,19]. La calidad de la RS fue baja por heterogeneidad y sesgo de selección[21]. La mayoría de los datos se obtuvieron antes del 10 de mayo de 2020 y sólo cinco ofrecieron datos posteriores[3,5,12,16,20], (hasta el 25 de julio, el más tardío). En los 19 estudios primarios se describe el método diagnóstico empleado para la enfermedad por COVID-19. Se empleó reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en el 100% de los pacientes. Sólo en cuatro de los estudios hubo pacientes no confirmados por este método[3,8,10,15], el porcentaje de negativos fue inferior al 20% y se complementó con otros métodos diagnósticos (serología y/o TC pulmonar). En la RS[18], uno de los criterios de inclusión fue tener infección confirmada por RT-PCR, aunque no se describieron los datos.

En la última actualización bibliográfica se localizó un estudio de ámbito comunitario realizado en Alberta (Canadá)[22], desde el 13 de abril al 30 septiembre de 2020. El objetivo era conocer el cociente de probabilidad entre tener síntomas referidos y RT-PCR positiva para COVID-19. Se valoraron 2463 pacientes de 0 a 17 años, 1987 fueron positivos y 476 fueron negativos para la infección. Se realizó un estudio de sensibilidad analizando a los pacientes con al menos un síntoma, a los contactos y a los mayores de 5 años. Se ha incorporado este estudio en las preguntas de clínica 1 y 2.

A finales de 2021 se realiza la primera actualización de la presente guía, con búsquedas bibliográficas del 21 de febrero al 31 de octubre de 2021. Se utilizan las bases de datos, los descriptores y las estrategias de búsqueda empleados en la primera edición. Los criterios de inclusión de artículos son los ya descritos, con la modificación de seleccionar series con más de 100 pacientes, salvo que reflejaran datos clínicos no descritos con anterioridad. Se seleccionaron 16 publicaciones[23--38], dos RS, 6 estudios poblacionales, 6 multicéntricos y dos de un único centro. La mayoría de las series, presentan datos posteriores a mayo de 2020. A nivel geográfico predominan los trabajos de EE.UU. y Europa, con algunos países no representados de forma previa como Arabia Saudí, Argentina, Malasia, Portugal, Ucrania y Qatar. De forma general las series de esta actualización son de mayor tamaño, con un tiempo de seguimiento que excede los primeros meses de pandemia y con más datos poblacionales o de pacientes del entorno no hospitalario. Se incluye una descripción agrupada por tipo de estudios.

2.1.2. Resultados

La media de las medianas de edad fue de 7,6 años. Los rangos intercuartílicos de las distintas series oscilaron entre 0,1 y 34,2 años. El valor más extremo de edad fue en el estudio de DeBiasi (N= 177), que incluye 12 pacientes (6,8%) mayores de 20 años. El 58% de los pacientes fueron varones con un rango de 50 a 69,6%.

Los síntomas de presentación clínica descritos se agruparon en las siguientes categorías: fiebre, síntomas respiratorios, digestivos, generales, neurológicos, cutáneo-mucosos, cardiológicos, adenopatías y SIM-PedS. Las frecuencias globales agrupadas se resumen en la Tabla A2.1.6 del anexo.

La fiebre fue el síntoma más frecuente y se refirió en el 55,8% de los pacientes (2532/4539). Se describió en los 20 estudios; aunque en uno de ellos constaba como variable recogida en la metodología, no se aportaba en los resultados la frecuencia del síntoma[1]. La fiebre en un estudio se recogió como "fiebre/ escalofríos"[12] y en algunos se definió como temperatura >37,3ºC[13] o >37,5ºC[14]. En una serie se diferenció entre fiebre y febrícula (temperatura ≥ 37,5º y ≤ 38ºC)[20].

Los síntomas respiratorios fueron los segundos en frecuencia, con un 21,1% (20 estudios; 3971/18802). Todos los pacientes presentaron al menos algún síntoma de esta categoría, aunque fueron descritos con una nomenclatura heterogénea: síntomas respiratorios en general (sin especificar), tos, dificultad respiratoria/disnea, odinofagia, dolor torácico, rinorrea, congestión nasal, estornudos, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior, sibilancias, apnea, retracción torácica e hipoxemia. Se describieron en pacientes ambulatorios e ingresados. Uno de los estudios de mayor tamaño y con pacientes ambulatorios[11] informó de afectación del tracto respiratorio superior e inferior sin describir más detalle. La rinorrea se describía como síntoma aislado o como rinorrea/congestión nasal. Dos estudios incluyeron la congestión nasal de manera individual[8,14]. La frecuencia de datos de infecciones de vías altas agrupados (tos, odinofagia, rinorrea, congestión nasal, estornudos, otalgia e infección del tracto respiratorio superior) fue de 26,6% (3025/11431). Los síntomas relacionados con infecciones de vías aéreas inferiores (dificultad respiratoria/disnea, dolor torácico, infección del tracto respiratorio inferior, apnea, sibilancias, retracción torácica e hipoxemia) fueron menos frecuentes: 12,7% (931/7344).

Los síntomas digestivos se nombraron de distinta manera: síntomas digestivos en general (sin especificar), dolor abdominal, diarrea, vómitos, vómitos y/o diarrea; fueron los terceros en frecuencia: 15,5% (20 estudios; 1614/10433). La afectación digestiva general se nombra en varios trabajos[6,10,11,16], en algunos se indicaba afectación gastrointestinal[10,11], dos especificaron que se incluían pacientes con vómitos, diarrea o dolor abdominal[16] o con vómitos y diarrea[6] pero sin aportar las frecuencias específicas por síntoma. En este apartado están incluidas dos de las series de mayor tamaño y con más datos de población ambulatoria[11,16]

Los síntomas generales con 11% (578/5258), incluyeron fatiga o alteración del estado general, fatiga o mialgias, fatiga, mialgias, artralgias, debilidad, irritabilidad/inquietud, alteración del estado

general o alteración de la alimentación. Se describieron en 9 estudios[4,5,10,13–16,18,20] y solo uno[20] incluyó población ambulatoria. Las alteraciones de la alimentación incluían problemas de alimentación[12], dificultad en la alimentación[10] o rechazo[4]. Los síntomas neurológicos con un 9,8% (560/5732), incluyeron la afectación neurológica global, cefalea, convulsiones, alteración del nivel de conciencia, anosmia, ageusia y "anosmia o ageusia". Se describieron en 14 estudios[1–5,8–11,13, 15, 16, 18,20], incluyendo los seis con población ambulatoria. La afectación neurológica global se describió en un estudio de 27 pacientes[15] e incluía hipotonía. La presencia de exantemas o la afectación de mucosas se describió en el 9,8% (180/1843). Hubo datos de afectación cutánea en cuatro estudios[3–5,15]. En uno de ellos los exantemas estaban incluidos en alteraciones del color de la piel con exantemas y piel moteada[15]. La afectación de mucosas incluía los datos de conjuntivitis, secreción conjuntival o hiperemia y se describió en 5 estudios[3–6,14] Todas las series fueron de pacientes ingresados. La frecuencia de SIM-PedS fue de un 7,9% (67/843), según los datos de las cuatro series en las que se recoge está afección[3,5,8,12], tres de las cuales sólo incluyeron pacientes hospitalarios[3,5,12]. Se describieron 67 casos y para su diagnóstico se especificaron los criterios de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. Los síntomas cardiológicos con 6,7% (47/701) se describieron en seis estudios[1,3,4,10,15,19], y fueron taquicardia, shock, hipotensión, miocarditis y enfermedad de Kawasaki (EK). En la serie de Giacomo *et al*.[19] se describe afectación de miocardio sin aportar datos específicos. Todas las series fueron de pacientes ingresados. Las adenopatías fueron el signo menos detectado con un 2,3% (15/651), describiéndose sólo en un estudio[5] de pacientes ingresados.

En las series revisadas el síntoma más frecuente fue la fiebre con 55,8%, seguida de los síntomas respiratorios (21,1%), digestivos (15,5%), generales (11%) y neurológicos (9,8%). Se han comparado estos resultados con un estudio de ámbito comunitario realizado por King *et al.* en Alberta (Canadá)[22], que incluye pacientes a los que se les ha realizado la RT-PCR independientemente de la clínica y que se publicó posteriormente a la finalización de la selección de artículos. En esta serie los síntomas respiratorios (80%) se describieron mucho más que la fiebre (21,5%), hubo más síntomas neurológicos (26%) y generales (16,4%). La frecuencia de los síntomas digestivos fue algo inferior (14%) y no se describieron exantemas -datos calculados a partir de los datos originales. Una limitación de este estudio es que, al ser síntomas autorreferidos, se pueda infraestimar los de los niños más pequeños y sobrerrepresentar los de los adolescentes, como la cefalea.

Esta diferencia en las frecuencias entre la serie de King y las series revisadas puede deberse a las características diferentes de las poblaciones. Uno de los posibles sesgos puede relacionarse con que los estudios seleccionados se hicieron los primeros meses de la pandemia, periodo en el que se realizaban pruebas diagnósticas a los pacientes febriles y/o con síntomas respiratorios, lo que puede producir un exceso de representación de estos síntomas. A pesar de seleccionar estudios que describieran síntomas, existe predominio de los pacientes ingresados. Además, a nivel ambulatorio parte de la atención se presta en urgencias y no en la consulta de atención primaria. En dos de las series que incluían más pacientes ambulatorios, no se dan los datos

respiratorios[11] y gastrointestinales segregados[11,16], por lo que pueden quedar infrarrepresentados los datos de menor gravedad que son los que suelen predominar en el entorno de atención primaria. En la categoría de síntomas generales, salvo un paciente en el estudio de Maltezou *et al*.[20], sólo hubo pacientes hospitalizados y en la de síntomas neurológicos hubo algunos estudios de pacientes no ingresados. La presencia de un elevado porcentaje de casos de SIM-PedS, es otro indicador del sesgo mencionado y de la sobrerrepresentación de pacientes graves y con SIM-PedS en varios estudios.

Para actualizar la pregunta 2.1 se valoraron los estudios seleccionados[23–38], cuyo resumen se presenta clasificados por tipo de publicación.

2.1.2.1. Revisiones sistemáticas:

- Una RS[23] valora estudios (hasta diciembre de 2020) sobre síntomas digestivos y gravedad en pacientes pediátricos con COVID-19. La mitad proceden de China y EE.UU. y varios fueron incluidos en la primera publicación de esta guía. La prevalencia agrupada de dolor abdominal (31 estudios, 2518 pacientes) fue de 20,3% (IC 95: 3,7 a 40,4), de náuseas/vómitos (40 estudios, 3480 pacientes) 19,7% (IC 95: 7,8 a 33,2) y de diarrea (49 estudios, 4008 niños) 19,08% (IC 95: 10,6 a 28,2). Otros síntomas fueron anorexia, alteraciones de la alimentación y disgeusia. Sólo incluye pacientes hospitalizados (32% graves y 20% con SIM-PedS), pudiendo darse una sobrerrepresentación de estos síntomas. Hubo una elevada heterogeneidad.
- La RS de Viner[24] analiza revisiones sistemáticas sobre la prevalencia de signos y síntomas. Los asintomáticos variaron de 14,6 a 42%. La fiebre fue el síntoma más frecuente (de 46 a 64,2%), seguido de la tos (32 a 55,9%). El resto de síntomas oscilaron entre el 10% y el 20% (los digestivos de 7,4 a 17,7%). La mayoría de los estudios son hospitalarios, de China y sólo 8 de las 18 RS son de buena calidad.

2.1.2.2. Estudios poblacionales:

- Estudio internacional[25] de pacientes pediátricos con diagnóstico clínico o confirmado por test positivo para SARS-CoV-2 (de enero a junio de 2020). Incluye 11 bases de datos, de las que sólo dos (de EE.UU.), presentan una tasa de confirmación diagnóstica aceptable: Optum EHR (70,4%) y HealthVerity (78,3%). En ambas hay poca prevalencia de síntomas: en Optum EHR, con 10 166 pacientes ingresados, hubo fiebre en 7,8%, tos en 6,8% y síntomas gastrointestinales en 2,9%. Otros síntomas aparecieron en el 1% (disnea, vómitos, malestar o anosmia/disgeusia). HealthVerity con 27 038 pacientes no ingresados, tiene clínica similar (fiebre 6,2% y tos 6,3%), 1% de síntomas generales (fatiga o malestar), siendo el resto inferiores (disnea, anosmia/disgeusia, mialgias). Los sesgos se relacionan con ser retrospectivo, con posible infrarregistro y falta de confirmación diagnóstica. Los pacientes hospitalizados tenían la prueba positiva 21 días previos o posteriores al ingreso, esto pudo sesgar la causa y los síntomas asociados al ingreso.

- Musa *et al*.[26] publican los datos del sistema de vigilancia de Qatar, con 11 445 niños (de marzo a julio de 2020). La mayoría fueron asintomáticos, el 36,6% tuvo clínica (IC 95: 35,7 a 37,5%). El síntoma más frecuente para todas las edades fue la fiebre (26,7%), seguido de la tos (12,7%) y otros (cefalea 8,5%, odinofagia 8,5% y dolor muscular 5,9%). Hubo menos síntomas digestivos (dolor abdominal 3,4% y diarrea 3,1%).
- Un estudio de Arkansas (EE.UU.)[27], incluye 989 pacientes de 1 mes a 20 años de edad (de febrero a agosto de 2020). Los casos se detectaron en hospitales, centros de urgencias, de atención primaria y unidades móviles. Como en otras series poblacionales[26] hay más niños asintomáticos (62,4%; IC 95: 59,4 a 65,4) que con síntomas (37,6%; IC 95: 34,6 a 40,6) y dentro de los niños con clínica las prevalencias de cada síntoma son más bajas, destacando la clínica respiratoria (27,7%; IC 95: 24,9 a 30,5) y la fiebre (21,8%; IC 95: 19,2 a 24,4). Hubo clínica gastrointestinal 8% (IC 95: 6,3 a 9,7), neurológica 7,6% (IC 95: 5,9 a 9,3) y musculoesquelética 5,6% (IC 95: 4,2 a 7,0). Menos frecuentes fueron los síntomas dermatológicos (1,5%; IC 95: 0,7 a 2,2) y, como novedad, se describen síntomas genitourinarios (1,1%; IC 95: 0,1 a 1,8).
- Un estudio poblacional de Argentina[28] aporta 842 pacientes de 0 a 17 años (de abril a mayo de 2020). Predomina la fiebre (> 38ºC, con 60,3%), tos (48,8%), odinofagia (37,5%) y cefalea (27%). Los datos digestivos (diarrea, vómitos y dolor abdominal) oscilaron entre 6,8% y 4%. Otros síntomas varían entre 1,2% y 5,5% (de menor a mayor frecuencia: dolor torácico, fracaso respiratorio, inyección conjuntival, rechazo de la alimentación, artralgias disnea, taquipnea y disgeusia). Tiene riesgo de sesgo, es retrospectivo y con registro de los datos clínicos sólo al inicio de la infección.
- Un estudio del sistema de salud de Arabia Saudí[29], complementado con entrevistas telefónicas, presenta 654 pacientes (de marzo a abril de 2020). La mayoría son ambulatorios (95%) y presentan clínica, destacando la fiebre (61%) y la fatiga (40,2%). Predominan los síntomas respiratorios de vías altas (rinorrea: 21,3%, dolor de garganta: 26,3%) y la tos (25,5%) con menos dificultad respiratoria (10,7%). A nivel digestivo se registra diarrea (23,1%) y menos vómitos. Otros síntomas son frecuentes (cefalea 20,3%, pérdida de apetito 15% y anosmia o ageusia 22,2%). Un 19,7% no presentó síntomas. No puede excluirse el sesgo por ser un estudio retrospectivo y que la RT-PCR positiva sea coincidente con otras patologías.
- El estudio nacional de seroprevalencia español (ENE-COVID)[30] hace una encuesta de síntomas referidos y detección de anticuerpos frente al virus SARS-CoV-2, de abril a junio de 2020. La población de 0 a 19 años fue el 19% de la muestra (7682, de los que 280 fueron positivos), con la mayor proporción de asintomáticos respecto a los adultos (44,9%; IC 95: 36,4 a 53,7). No ofrecieron datos clínicos por edad. El test serológico empleado mostró una elevada especificidad, pero al ser los datos clínicos autorreferidos o comunicados por los padres, no puede excluirse el sesgo de una infravaloración de síntomas en el caso de que estos fueran leves o no percibidos o que algunos síntomas

relacionados con la infección por COVID-19, descritos posteriormente, no se incluyeran en los cuestionarios entregados.

2.1.2.3. Estudios multicéntricos:

- El estudio internacional prospectivo ISARIC[31] aporta datos de pacientes ingresados de 43 países (79% del RU), con 929 menores de 19 años (el 1,5% de la muestra, de febrero a julio de 2020). Se emplean diferentes definiciones de casos (CDC, ECDC, OMS, RU), todas incluyen la presencia de tos o fiebre o dificultad respiratoria en distintas combinaciones y en tres añaden la alteración del gusto o del olfato. La mayoría de los asintomáticos se dan en el tramo de 10 a 20 años de edad (46%) siendo Malasia el país que más aporta (el ingreso por COVID-19 era obligatorio). La definición de caso más S fue la presencia de alguno de los tres síntomas (en el 85% de los niños): fiebre en 69%, tos en 48% y dificultad respiratoria en 23%. La clínica más frecuente de los que no reunieron los criterios de caso (413 niños: 44 de 0 años, 100 hasta 10 años y 269 hasta 20 años) fue rinorrea (24,5%), odinofagia (27%), náuseas y vómitos (21%), dolor abdominal (20%), cefalea (15,2%) o anosmia o ageusia (25%). Posibles sesgos por las definiciones de caso y la procedencia hospitalaria, con mayor representación de algunos síntomas.
- Un estudio de Ucrania[32] refleja los datos de 669 pacientes (52% de zonas rurales, de marzo a noviembre de 2020). Los síntomas más frecuentes son similares al resto de las series destacando prevalencias elevadas, con predominio de síntomas respiratorios de vías altas (faringitis 71%; congestión nasal 70% y rinorrea 27,8%), tos (54,7%), fiebre (51%) y síntomas generales (fatiga 51,6% y disminución del apetito 52,8%).
- La serie de Negeri Shebin (Egipto)[33] incluye 398 pacientes ingresados de marzo a noviembre de 2020. Hay fiebre en el 95% de los casos y elevada prevalencia de otros síntomas (cefalea 60,3%, fatiga 57,8% y tos 39%), con predominio de la clínica de vías respiratorias inferiores (taquipnea: 41,7% e hipoxia: 34%) sobre las vías superiores (rinorrea y dolor de garganta 18,3%). Un 22% tuvo shock. Los resultados pueden estar sesgados por ser datos de pacientes ingresados y con clínica grave (26%).
- Un estudio de Negeri Sembilan (Malasia)[34] presenta los datos de 261 niños (de 0 a 12 años, de febrero a diciembre de 2020). Todos los pacientes con infección COVID-19 ingresaban, así hay un elevado porcentaje de asintomáticos (58%) y dentro de los que presentan síntomas, éstos son poco frecuentes (fiebre 29,1%, rinorrea 8%, odinofagia 3,8%, diarrea 4,2%, anosmia/ageusia < 3%, vómitos y cefalea 1,5%).
- Un estudio de Turquía[35] incluye a 237 niños (de 0 a 17 años, de marzo a junio de 2020). Hubo fiebre (49%), tos (39%), malestar (22%) y odinofagia (16%). El resto de los síntomas osciló de 2 a 8% (disnea, dolor abdominal, diarrea, anosmia/ageusia, náuseas/vómitos y mialgias).
- En 3 hospitales de Dubai[36] (111 niños) , de marzo a junio de 2020 hay un 39% de asintomáticos. La clínica más frecuente fue la fiebre (20,7%) y la rinorrea (19,8%).

2.1.2.4. Estudios unicéntricos:

- Una serie de Wuhan[37], con 248 pacientes ingresados de enero a marzo de 2020, refleja un 29% de asintomáticos. Hubo fiebre superior a 37,3ºC (27%) y tos (32%), siendo el resto de síntomas poco descritos (diarrea, vómitos y rinorrea 3%).
- Un hospital de Bucarest[38] incluye a 172 niños (de abril a octubre de 2020). Hubo un 17,4% de asintomáticos siendo los síntomas fiebre (85%), digestivos (50%) y tos (40%).

En todas las series revisadas para la actualización, en los pacientes con clínica, la fiebre y los síntomas respiratorios siguen siendo los más descritos, con predominio de los de vías altas (salvo en un estudio con pacientes graves[33] y en otros dos estudios[28,31]). Los siguientes en frecuencia varían según las series, oscilando entre los síntomas digestivos (cinco trabajos)[27,31,34,37,38], los síntomas generales como fatiga, pérdida de apetito, malestar (cuatro trabajos)[25,29,32,35] y los neurológicos, con cefalea, (dos publicaciones)[26,33]. La afectación de piel y mucosas disminuye[24,27,28] y sólo se describen casos SIM-PedS en una serie[25]. En relación a la primera edición, aumenta el número de asintomáticos, por lo que la prevalencia de síntomas disminuye, con más representación de los síntomas de vías respiratorias superiores y generales y disminución de los digestivos, la disnea y la afectación de piel y mucosas.

2.1.3. Conclusiones

En los niños con COVID-19 la fiebre es el síntoma más frecuente. Uno de cada cuatro niños presenta síntomas respiratorios, sobre todo de vías altas. Otros síntomas descritos son los digestivos, generales y neurológicos. Las prevalencias son variables y están relacionadas con el ámbito de consulta, la presencia de sesgos y el periodo temporal del estudio. Estos datos tienen la limitación de la sobrerrepresentación de pacientes con clínica y del medio de urgencias/ hospitalario, pudiendo afectar a la validez externa.

2.2. ¿Cuál es la prevalencia de cada síntoma en niños con infección por COVID-19 confirmada?

2.2.1. Descripción de los estudios

Para responder esta pregunta se utilizaron los estudios descritos en la pregunta 1. De la última revisión bibliográfica se incorpora además un estudio de cohortes retrospectivo[39] realizado en un hospital terciario de Colorado que incluye pacientes desde el 15 de marzo al 8 de julio de 2020. En una población de 454 pacientes menores de 21 años (con algún caso de más edad), a los que se les realiza RT-PCR por exposición o por clínica, se analizan los factores de riesgo asociados al ingreso hospitalario. Tras la actualización de la guía se incorporan las 16 publicaciones[23—38] de la pregunta 1.1 y 6 trabajos adicionales presentados a lo largo del texto.

2.2.2. Resultados

Los 19 estudios primarios (N=3209) presentaron información sobre síntomas. La RS[18] incluida presentó datos clínicos variables (N entre 1330 y 405). La frecuencia de pacientes asintomáticos se valoró a partir de estudios primarios[9,11,13,16,17,19,20] y la búsqueda manual de los casos asintomáticos de las series incluidas en la RS[18] (278/1576). La frecuencia fue de 20% (634/3174). De las series valoradas, la frecuencia más alta (54,7%), se dio en el estudio nacional griego de Maltezou et al.[20] en el que, partiendo de los registros de infección por SARS-CoV-2 en niños, se realizaban encuestas telefónicas a los padres con un cuestionario estructurado, detectando así los asintomáticos y los casos leves. El resto provienen de la RS[18] (18%), en la que, salvo los datos de los CDC de China (94/728)[40], procedían de pacientes hospitalarios.

Los resultados de la prevalencia global de los distintos síntomas o signos se reflejan en el anexo (tabla A2.2.1). La exposición seguirá el orden expuesto en la pregunta 1, ya que las frecuencias de los síntomas reflejan las prevalencias de los estudios individuales por lo que síntomas frecuentes en series de pequeño tamaño, pueden ofrecer una información sesgada (como ocurre con la taquicardia). La prevalencia de cada síntoma se calculó sobre el total de pacientes de cada estudio primario y de la RS. La presencia de pacientes asintomáticos en varias series, puede disminuir el peso de los datos de síntomas frente a los estudios (la mayoría hospitalarios) que sólo describen pacientes con clínica. Así, la serie griega [20], que contiene un 54,7% de asintomáticos, al calcular las prevalencias incluyendo a los pacientes asintomáticos, es la que aporta prevalencias más bajas de cada síntoma.

Parte de los artículos seleccionados[23--38] para la actualización de la pregunta 2.2 se resumen en la pregunta previa, con los datos de la mayor y menor prevalencia por síntoma, sin realizar cálculos globales como en la primera edición. El resto de trabajos se presentan en el texto.

En el 38 % (8/21) de las series revisadas para la actualización se describe el porcentaje de asintomáticos, siendo éste variable (de 19,7% a 63%) y superior a lo publicado en la guía (20 % en 7 series primarias y 18% en la RS). Hay series en las que los asintomáticos superan a los niños con clínica (60% o superior)[26,27,34]. Las publicaciones de los primeros meses de 2020 presentan valores inferiores al resto de las valoradas en la actualización (20% en la serie de Arabia Saudí y 29% en la de Wuhan). En las series poblacionales[26, 27] o internacionales[31], que no incluyen exclusivamente los primeros meses de pandemia, más del 45% de los pacientes no tienen síntomas. En la RS de Viner[24] las prevalencias oscilan de 14,6% a 42%, pero la mayoría de las revisiones incluidas son hospitalarias y del inicio de 2020. El único estudio en el que se incluyen datos basados en un diagnóstico serológico, ENE-COVID[30], refleja un porcentaje de población española de 0 a 19 años asintomática de 44,9% (IC 95: 36,4 a 53,7).

- El síntoma más frecuente fue la fiebre 55,8% (19 estudios; 2532/4539 pacientes). La prevalencia más alta fue de 83,7%, en un estudio de casos-controles de pacientes con neumonía asociada a COVID-19[7]. En el estudio de Storch *et al.*[4], fue de 82%, ambas series eran hospitalarias, de tamaño muestral pequeño e incluían pacientes graves. La

cohorte hospitalaria de Swann *et al.*[5] presentó 66% (N= 651)y la RS[18] (N= 1330) 49%. La prevalencia de la fiebre del estudio con más pacientes ambulatorios[16], fue de 51% y la del que registró más pacientes asintomáticos[20] fue la más baja (20,7% para la fiebre y 12,8% para la febrícula).

En la actualización de la guía, la fiebre sigue siendo el síntoma más frecuente (14 estudios, de 6,3 a 95%), pero se aprecia un descenso en la prevalencia (en 6 series es inferior al 30%) y es desplazado por síntomas respiratorios en algunas publicaciones. La menor prevalencia procede de datos ambulatorios de EE.UU. (donde hubo un 25% de diagnóstico clínico). Las cifras más altas son de los estudios realizados durante los primeros meses de pandemia[28, 29] de la serie con pacientes graves[33] y de ISARIC[31], donde es uno de los criterios de definición de caso.

Se incluyen dos trabajos retrospectivos multicéntricos, con menos de 100 pacientes con infección confirmada, porque evalúan la prevalencia de test positivo para SARS-CoV-2 en lactantes menores de 3 meses hospitalizados por fiebre sin foco. Uno realizado en Nueva York[41] (148 lactantes) describe una prevalencia del 14,9% y otro en España[42] (67 pacientes), del 40%. En la serie de mayor tamaño[41] encuentran diferencias significativas en la clínica entre lactantes con test positivo frente a los que son negativos, con más frecuencia de fiebre (91% vs 59%; p<0,001), de fiebre aislada (59% vs 13%; p<0,001) y menos irritabilidad (9% vs 29%; p<0,08), ausencia de hipotermia (0% vs 6%; p< 0,001) de diarrea (0 vs 6%; p< 0,008) y de letargia (0% vs 7%; p< 0,02)[41]. Los sesgos tienen relación con el tamaño muestral, el carácter retrospectivo, la variabilidad en la realización de la RT-PCR y la exclusión de los casos que no se ingresaban.

- El segundo síntoma en frecuencia fue la afectación del tracto respiratorio superior 54% (314/582), de un multicéntrico europeo[11].
- La tos con 42,2% (1578/3738), se comunicó en 17 estudios[1–5,7–9,12–20] . La prevalencia más alta se dio en la serie de Wang *et al.*[7] con 83,7%, seguida de una serie que incluía pacientes graves[1]. El estudio con más pacientes ambulatorios[16], notificó 52,1% mientras que la serie griega[20] sólo presentó 11,8%. La RS[18] (N= 1330) tuvo una prevalencia de 45%. En la actualización la tos es el segundo síntoma más descrito (12 estudios, de 6,2% a 48%) y va aumentado su presencia siendo el dato clínico más frecuente en tres series [27,32,37].
- La rinorrea con 20,6% (706/3419) se notificó en 14 estudios[3–5 ,8,10,12–14,15–20]. Se describió como rinorrea (10 series)[3–5,8,13,14,17–20], rinitis aguda [10,15] o congestión nasal/ rinorrea[12,16]. La serie de Nathan et al.[15] con 23 pacientes, tuvo la mayor prevalencia (48%). Hubo cuatro estudios con datos ambulatorios[8,13,16,20] de ellos, el de Otto *et al*. [16] tuvo mayor peso (31,4%). La frecuencia más baja la presentó la serie griega[20] (12,3%).
- La congestión nasal con 8,1% (23/283) se describe en un estudio con pacientes ambulatorios[8] y en uno hospitalario[14].
- La odinofagia con 14,3% (386/2692), se describe en 10 estudios[2,4,5,8,12,15–18,20], tres con población ambulatoria. En la serie de DeBiasi *et al.*[2] se dio la prevalencia más alta (44%)

y las más bajas (9%), se dieron en dos estudios hospitalarios[5,12] (en Swann *et al*.[5] con un 28% de datos perdidos para este síntoma) y en la serie griega[20] (con predominio de población ambulatoria y asintomática). La RS[18] (N= 1012) mostró una prevalencia de 14% [intervalo de confianza del 95% (IC 95): 7 a 14].

- La dificultad respiratoria-disnea con 16,9% (566/ 3340), se describe en 15 estudios[1,2,5,7,9–13,15–20]. La prevalencia más elevada se dio en la serie de Chao *et al*.[1] (71,7%). En la cohorte prospectiva[5] (N= 651) que también incluía pacientes de UCI, la prevalencia fue de 26%. En la RS (N= 966), fue del 11%. En los tres estudios con pacientes ambulatorios[13,16,20] fue inferior (14,6%, 3% y 3,4%, respectivamente).
- La afectación del tracto respiratorio inferior fue de 25% (145/582). La notificó con esa nomenclatura un único estudio, el multicéntrico europeo[11], con datos de centros españoles y con pacientes ambulatorios.
- La hipoxemia, 6,7% (34/510), se describió en 3 estudios[3,4,18] . En la RS[18] (N=405), la prevalencia fue de 2% y en una serie hospitalaria con pacientes graves[3], de 29%.
- Las sibilancias se describen en dos series hospitalarias europeas[5,19] (6,6%; 51/778).
- El dolor torácico, 6,5% (94/1444), consta en cuatro estudios, dos con población ambulatoria[2,16] y dos con pacientes ingresados[5,10].
- La apnea, 2,6%, sólo aparece en un estudio y en un paciente[4].
- En las series revisadas para la actualización se vuelven a describir síntomas respiratorios ya conocidos, existe predominio de los que afectan las vías respiratorias superiores: odinofagia (7 trabajos, entre 3,8% y 37,5%; en la serie ucraniana 71% de faringitis y 70% de congestión nasal)[26,28,29,31,33–35], rinorrea (7 estudios, de 3 a 27%)[29,31,32,34,37] y menor presencia de disnea o taquipnea (6 series, de 0,9 a 42%) [25,28,29,31,33,35]. Hay un descenso en el número de publicaciones sobre todo en las que describen disnea. Se han descrito algunos síntomas nuevos asociados a la infección por SARS-CoV-2 como laringitis, en un estudio en el que se descartaron otros patógenos respiratorios[43]. Los datos digestivos sin especificar fueron 24,1% (669/2778), contenían los casos de 7 estudios[1,3,6,7,11,12,16]. La mayor prevalencia fue de 77,3% en una serie con 66 pacientes ingresados, seis de ellos con SIM-PedS[3]. Los estudios que más pacientes aportaron fueron los dos con más pacientes ambulatorios (17,5% y 22%)[11,16].
- Los vómitos con 15% (388/2589), se describen en 9 estudios, en cuatro como vómitos[4,10,18,19] y en los otros cinco como náuseas/ vómitos[5,8,12,15,20]. Las mayores prevalencias fueron de dos estudios hospitalarios[4,12] (más del 30%). El multicéntrico europeo[5] presentó cifras elevadas (27,5%, N= 651) y la RS[18] sólo 6% (64/1067). Dos series aportaron datos de pacientes ambulatorios, una de 67 niños que incluía pacientes con SIM-PedS[8] y otra de 203 pacientes (88,2% no ingresados) con la menor frecuencia (2,4%)[20].
- La diarrea 11,1% (322/2898), se describe en 12 estudios[4,5,7,8,10,12,14,15,17–20]. La mayor prevalencia (36%), se dio en una serie pequeña[4] (N=39); el estudio primario de mayor

tamaño[5], presentó una prevalencia del 27,5% y la RS[18] 8,5% (94/1102). El menor valor (5,9%), se dio en la serie griega[20].

- Los vómitos o diarrea, 12% (31/258), se describen de forma conjunta en dos series con pacientes ambulatorios[2,13]; los vómitos y diarrea en un estudio hospitalario[7] (7%; 3/43).
- El dolor abdominal con 10,8% (201/1867), se describe en siete series[4,5,12,15,18–20], seis con pacientes ingresados y una con predominio de pacientes ambulatorios[20]. La prevalencia más alta se dio en un estudio pequeño con pacientes complicados[4] (31%), la cohorte de Swann et al. tuvo 16% (con pérdidas para el síntoma de 25%)[5]. La RS[18] sólo 4% (24/604), de nuevo la serie griega tuvo la menor prevalencia (1%). Los síntomas digestivos que se describen en las series revisadas para la actualización, son los mismos que los referidos en la primera edición de la guía, con prevalencias inferiores y menor número de series. Se recogen de forma conjunta (3 estudios, de 0,5% a 50%)[25,27,38] o diferenciada (dolor abdominal: 5 series[25,26,28,31,35], de 2% a 20%; diarrea: 7 trabajos[25,26,28,29,34,35,37] de 0,3 a 23%, siendo en 5 inferior al 5%; náuseas y vómitos: 6 estudios[25,28,31,34,35,37], de 1,5 a 21%). La RS que valoró los síntomas digestivos[23] muestra frecuencias superiores para todos los síntomas (20%).
- La fatiga o alteración del estado general (20,9%; 155/741), aparece en tres estudios. En el multicéntrico europeo[5] (N= 651) se describía como fatiga/malestar; tuvo una prevalencia de 22% y un porcentaje de pérdidas para ese síntoma de 24%. Una serie con 23 pacientes[15], presentó la prevalencia más alta (52%). Sólo un estudio incluyó pacientes ambulatorios, pero también casos de SIM-PedS[8] y tuvo una prevalencia de 10%.
- La fatiga o mialgia, 21% (17/81), se describe en el estudio turco que incluía pacientes ambulatorios e ingresados[13].
- Las mialgias, 10,0% (195/1940), se incluyen en 6 estudios[2,5,7,16,18,20]. Cuatro contienen pacientes ambulatorios. La RS[18] presentó 10% (42/418), la menor prevalencia hospitalaria (7%) procede de un multicéntrico europeo[5] (con pérdidas elevadas para el síntoma: 31%) y la menor del estudio griego[20] (3,9%).
- Las artralgias con 4% (2 estudios; 34/854), se describen en la cohorte europea[5] y en la serie griega[20].
- La debilidad (4,4%; 9/203) y la irritabilidad/inquietud (0,5%; 1/203) sólo se describen en una serie[20].
- Las alteraciones de la alimentación fueron de 17,4% (52/298), los tres estudios fueron de pacientes hospitalarios con casos graves[4,10,12]. No se describen nuevos síntomas generales (fatiga o malestar: 1% a 58%, en 4 series[29, 32, 33,36] y pérdida de apetito: 3,7% a 52,8%, en tres estudios [28, 29,32]), pero aumentan el número de series que los describen y las prevalencias.
- La cefalea, 14,1% (352/2499), se describe en 11 estudios[1,2,4,5,8,9,11,13,16,18,20]. Los cuatro trabajos con mayores tamaños muéstrales están incluidos y seis de los que representan pacientes ambulatorios, éstos con prevalencias entre el 8,3% (Maltezou *et al.*)[20] y 27%.

En la cohorte de Swann *et al*.[5], la prevalencia fue de 9,4% (con pérdidas del 31% para este dato). En la RS[18] fue de 10,1% (55/546).

- La anosmia, 7,6% (51/670), se describe en cuatro estudios[1,3,8,16]. Hubo participación de series con pacientes ambulatorios, en la de mayor tamaño[16] fue de 5,7% y la más alta fue la de Yonker *et al*.[8] con 20%.
- La anosmia o ageusia, 6,2%(37/595), se describió en cuatro estudios hospitalarios[8,10,15,20] dos con pacientes ambulatorios[8,20] ; las prevalencias oscilaron entre 4 y 9%.
- La ageusia, 5,9% (29/491), se describió en dos estudios con población ambulatoria[8,16]
- La alteración del nivel de conciencia, 6,4% (47/737), consta en tres estudios[4,5,15] de series con pacientes graves. El mismo sesgo de selección se produce con los datos de convulsiones, 5,5% (38/693), que se dan en dos estudios[3,5].
- La afectación neurológica global fue 26,1% (6/23), son datos de un único estudio hospitalario de París donde notificaron datos de hipotonía[15].
- Los síntomas neurológicos no difieren de los publicados previamente (6% en un estudio poblacional [27]; cefalea: 1,5 a 60%, en 6 estudios[26,28,29,31,33,34] y anosmia o ageusia: 0,5 a 25%, en 6 estudios[25,28,29,31,34,35]), aunque se describen en menos series.
- Los exantemas, 13,5% (111/822), se describen en cinco estudios[3–5,8,15]. Dos comunicaron prevalencias del 26%. En una de las series, cinco de seis casos descritos fueron pacientes con SIM-PedS[8]. En el estudio de Swann *et al*.[5] la prevalencia fue de 13%.
- La afectación de mucosas, 6,8% (69/1021), se describió en seis series hospitalarias[1,3–6,14]. Puede existir sobrerrepresentación de esta afectación, ya que dos de los estudios incluidos, tenían como objetivo describir de forma específica estos síntomas[7,14]. En la serie italiana[6] se describió una prevalencia del 15%, con hiperemia y secreción conjuntival, el curso fue leve y se resolvió en 3-5 días desde el inicio de los síntomas. Se hizo RT-PCR conjuntival que fue positiva en tres pacientes y sólo uno tuvo conjuntivitis.
- En la serie de Wuhan[7] con 216 pacientes, 22,7% presentó afectación ocular. La clínica ocular más frecuente fue secreción (55%), ojo rojo (39%), congestión conjuntival (10%), dolor ocular (8%), hinchazón palpebral (8%) y lagrimeo (4%).
- El SIM-PedS, 7,6% (67/843), se describe en cuatro estudios[3,5,8,12], todos con pacientes solo hospitalarios salvo uno[8].
- La taquicardia con prevalencia de 48,7% (19/39), se describió en un estudio de tamaño muestral pequeño y alta prevalencia de fiebre. Hubo un 22% de pacientes graves[4].
- La hipotensión 7,6% (6/66) y el shock (6/66), se describen en una serie con seis casos de SIM-PedS[3].
- La miocarditis, 3,8% (13/338), consta en dos estudios realizados en Paris, (uno que incluye datos de 27 hospitales[10] y otro de un único centro[15]) y en un multicéntrico italiano en el que se describe como afectación de miocardio[19]. Se publicaron antes de la descripción del SIM-PedS. En uno de ellos, se describieron cuatro casos de EK en pacientes con exposición domiciliaria al COVID-19[10].

En la actualización, la presencia de datos de afectación de piel y mucosas es escasa[25,28.].Se ha descrito urticaria y angioedema asociado a la infección por SARS-CoV-2[44]. Sólo se notifican casos de SIM-PedS en una serie hospitalaria donde aparece como complicación durante el mes posterior al ingreso por COVID-19[25].

En la RS de revisiones sistemáticas de Viner[24], también la fiebre fue el síntoma más frecuente (16 estudios, de 46 a 64,2%), seguido de la tos (17 estudios, de 32 a 55,9%), síntomas de vías respiratorias superiores (odinofagia o faringitis: 10 estudios, de 6 a 20,6%; rinorrea: 12 estudios, de 2 a 23%), generales (fatiga o mialgia: 10 estudios, de 4,3 a 18,7%) o digestivos (generales: 5 estudios, de 7,1 a 17,7%; dolor abdominal: 3 estudios, de 0 a 6%; diarrea: 12 estudios, de 4 a 10,6% y náuseas y vómitos: 11 estudios, de 2 a 11,5%). Otros síntomas menos frecuentes fueron la cefalea (8 estudios, de 1,6 a 13%), disnea (10 estudios, de 0 a 10,7%) y exantema (en 3 revisiones).

En un estudio prospectivo multicéntrico suizo con 678 pacientes, diagnosticados de marzo a septiembre de 2020 y que fue publicado con fecha posterior al periodo de búsqueda de la presente actualización, también la fiebre fue el síntoma más frecuente (45%) seguida de la tos (41%) y otros síntomas de vías respiratorias altas (rinorrea y faringitis). En los pacientes no ingresados fue más frecuente la tos que la fiebre. Hubo pocos asintomáticos (6%), este dato puede estar relacionado con un sesgo, ya que la población se diagnosticaba en hospitales[45].

En la primera edición de la guía (marzo 2021), la prevalencia global de casos asintomáticos en las series revisadas (20%), fue similar a la referida por Graff *et al.*[39] (18%). Su cohorte incluyó pacientes ambulatorios, asintomáticos y pacientes hospitalarios y graves. En la cohorte comunitaria de King *et al*.[22], que se realizó hasta finales de septiembre de 2020, la prevalencia de asintomáticos fue de casi el doble (35,9%). Existieron varias limitaciones que pudieron contribuir a que se infraestimara el valor real de asintomáticos, por un lado, el sesgo de selección de pacientes, la mayoría procedían de urgencias, incluyendo los que tenían seguimiento ambulatorio. De hecho, de las series revisadas, el único estudio en el que se valora de forma sistemática a los casos asintomáticos (a partir de los datos de RT-PCR y encuesta telefónica [20] (N=203), tiene la prevalencia más elevada (54,7%). Por otra parte, las indicaciones para hacer RT-PCR fueron diferentes y se centraron en la detección de los pacientes sintomáticos y con mayor gravedad frente a la detección de casos asintomáticos en el estudio de contactos, estrategia más del ámbito de la atención primaria.

Hubo diferencias y similitudes entre las series revisadas y los resultados de estos dos estudios en cuanto a la frecuencia de los distintos síntomas. En ambos también la fiebre fue el más referido (21,5% y 27,3% respectivamente), seguido de la tos (21,3% y 22,5%), la rinorrea (17,5% y 18,1%), la cefalea (14,5% y 11%) y la odinofagia (11,9% y 9,9%). La presencia de disnea/ dificultad respiratoria fue poco frecuente (1,5% y 8,1%). Ambas series presentaron menos anosmia/ ageusia (5,9% y 5,1%). La clínica general (artromialgias 2%[22]; mialgias 9%[39]; fatiga 9%[39], 7,2% malestar[22]) y digestiva también se describieron en menor proporción (náuseas o vómitos 3,5%[22] y 5,9%[39]; diarrea 2,4% y 4,4% respectivamente y 5,1% de dolor abdominal[39]).

Hubo una baja proporción de conjuntivitis y afectación cutánea de 2,4%[39]. La serie de Maltezou et al.[20] presenta unas prevalencias similares en fiebre y semejantes o inferiores en el resto de los síntomas.

De forma general las series de esta actualización son de mayor tamaño, con un tiempo de seguimiento que excede los primeros meses de pandemia y con más datos poblacionales o de pacientes del entorno no hospitalario. Las prevalencias de niños asintomáticos son superiores a las descritas previamente, sobre todo en las series poblacionales. Los datos de prevalencias más elevadas de síntomas se dan sobre todo en los estudios con pacientes hospitalarios y de los primeros meses de pandemia, mientras que los valores más bajos se dan en los que contienen datos comunitarios y posteriores a mayo de 2020. Los datos clínicos son similares a los descritos en la primera publicación de la guía, destacando la fiebre y los síntomas respiratorios de vías altas (tos, odinofagia y rinorrea) con poca presencia de disnea. Hay aumento de la presencia de síntomas generales (fatiga y alteración de la alimentación), disminución de los digestivos (la RS que presenta prevalencias de 20% de síntomas digestivos presenta un alto riesgo de sesgos por la presencia de pacientes graves y con SIM-PedS) y neurológicos. La afectación de piel y mucosas en la actualización es poco frecuente[24,27,28] y sólo se describen casos SIM-PedS en la serie hospitalaria de Duarte y colaboradores. La baja notificación de casos de SIM-PedS puede estar sesgada por el periodo temporal de algunas series, que sólo incluyen los síntomas al diagnóstico y por la inclusión de población menos grave. En la RS de Bolia *et al*.[23], la elevada prevalencia de SIM-PedS está sesgada por los criterios de selección de los estudios incluidos (pacientes con síntomas digestivos y algunos estudios con pacientes graves). La variación de las prevalencias en los datos de asintomáticos y de pacientes con síntomas en relación con la primera edición, puede relacionarse con las diferencias en la población y con la inclusión de datos posteriores al confinamiento, donde los criterios para hacer pruebas diagnósticas son más flexibles, su realización más accesible y con más participación comunitaria y de atención primaria. Al igual que en las series incluidas en la primera edición, la calidad de la evidencia es baja, basada en estudios observacionales y con alto riesgo de sesgos.

Los pacientes con COVID-19 presentan síntomas de tipo respiratorio y fiebre entre otros, pero sin ninguna característica que permita diferenciarlos de otro tipo de infecciones. De los estudios valorados, sólo en uno analizaron las diferencias entre los pacientes COVID-19 positivos y negativos[8]. Los síntomas que no mostraron diferencias significativas fueron: fiebre, tos, congestión, rinorrea y cefalea. Se describe que la anosmia y el dolor de garganta fueron más frecuentes en pacientes COVID-19 positivos (20% vs 2%; p< 0,001) y (35% vs 28%; p: 0,04 respectivamente). Fueron datos de un único centro. Varias series de la actualización analizan las variaciones de los síntomas en relación con la edad. En el estudio poblacional qatarí[26] (N=11 445) realizan análisis multivariante y describen que, en relación al tramo de 5 a 10 años, los menores de 5 años tienen un 5% más de riesgo de presentar infección sintomática (diferencia de riesgos (DR): 0,05; IC 95: 0,02 a 0,07) siendo similar de 10 a 18 años (DR: 0,04; IC 95: 0,02 a 0,06). Los síntomas de dolor (abdominal, de garganta, muscular y de cabeza) aumentaron con la edad mientras que la diarrea disminuyó. El estudio prospectivo de ISARIC[31] aplica técnicas de

regresión logística y valora la clínica en base a la edad, sexo y país de procedencia. Los pacientes menores de 20 años presentan menos síntomas respiratorios (tos, dificultad respiratoria y dolor torácico) y más síntomas digestivos (diarrea y dolor abdominal), que los adultos. Por debajo de los 11 años hay más fiebre y náuseas/vómitos mientras que en niños mayores predominan los episodios de dolor. También describen diferencias por sexo (los varones presentan más fiebre, tos y dificultad respiratoria y menos cefalea y síntomas gastrointestinales), pero destacando que la magnitud de la heterogeneidad en los síntomas, se debe más a la edad y a las diferencias entre países que a las encontradas por sexo. En la serie ucraniana[32] describen que en adolescentes hay más presencia de algunos síntomas (disnea, dolor torácico, cefalea, anosmia y ageusia) y menos rinorrea. En escolares hay más cefalea y en menores de dos meses más congestión nasal y disminución del apetito. La RS de Viner[24] muestra resultados discrepantes en la variación de síntomas con la edad, así en dos de las revisiones incluidas (sólo una de calidad) las proporciones de tos y fiebre fueron similares entre los niños pequeños y los de más edad mientras que en otra revisión la presencia de fiebre es más frecuente en niños mayores (65%) que en lactantes (48%). Respecto a los síntomas digestivos, en una revisión hay predominio de vómitos y diarrea en menores de 9 años y en otra hay más síntomas digestivos en adolescentes, aunque en este último estudio hubo pocos datos de síntomas para todas las edades.

El estudio de King *et al*.[22] valoró la capacidad predictiva que presentan los síntomas en los pacientes con COVID-19. Aunque la tos y la rinorrea fueron los síntomas más descritos en los pacientes positivos, también lo fueron en los pacientes negativos, por lo que no permiten predecir la obtención de un test positivo para COVID-19 (Cociente de probabilidad positivo [CPP]: 0,96 [IC 95: 0,81 a 1,14] y CPP= 0,87 [IC 95: 0,72 a 1,06] respectivamente). La presencia de anosmia/ ageusia aumenta 7 veces la probabilidad de tener una prueba positiva para COVID-19 (CPP= 7,33 [IC 95: 3,03 a 17,76]; la presencia de náusea/ vómitos la incrementa cinco veces (CPP= 5,51 [IC 95: 1,74 a 17,43]); la cefalea 2,5 veces (CPP= 2,49 [IC 95: 1,74 a 3,57]) y el que menos valor obtiene es la presencia de fiebre (CPP= 1,68 [IC95: 1,34 a 2,11]). El mejor valor predictivo de tener una prueba positiva para COVID-19, es para la combinación de anosmia/ ageusia, náuseas/ vómitos y cefalea con un aumento del riesgo de 66 veces (CPP= 65,92 [IC 95: 49,48 a 91,92]). Una limitación de este estudio es que sólo pudo valorar una muestra de los pacientes negativos para COVID-19 y que la clínica de los niños de menor edad, que no pueden referirla, puede ser infraestimada. Para valorar este riesgo se realizó un estudio de sensibilidad que no alteró las conclusiones.

Para la actualización se seleccionan dos estudios relacionados con la capacidad predictiva de los síntomas; en el ENE-COVID[30] se realizó una encuesta de síntomas referidos, determinando la presencia de anticuerpos frente al virus SARS-CoV-2. Se empleó una escala ponderada de síntomas (cansancio intenso = 1; ausencia de odinofagia = 1; fiebre = 2; anosmia/ageusia = 5) valorando la correlación con la presencia de infección. La S (62,4, IC 95: 50,6 a 72,9) y la E (65,9 IC 95: 62,8 a 68,8) de la escala clínica fueron bajas. El CPP fue 1,83 (IC 95: 1,36 a 2,34) y el CPN: 0,57 (IC 95: 0,39 a 0,79) (datos calculados a partir de los datos originales mediante la

herramienta Calcupedev: http://www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/). La aplicación de esta escala en la población infantil no es útil ya que no permite seleccionar pacientes con alta sospecha de infección ni descartar su presencia. Un estudio caso-control portugués[46] valora qué síntomas se asocian con una RT-PCR positiva para SARS-CoV-2. Se obtuvieron los datos de manera retrospectiva de marzo a abril de 2020, a partir de formularios de casos. Hubo 110 casos y 1494 controles menores de 20 años (13,1% de la muestra). No ofrecen los datos de frecuencias de síntomas por edad. Tras análisis multivariante ajustado por sexo, edad, comorbilidad y región sanitaria, describen que la presencia de fiebre, mialgia, cefalea, fatiga o diarrea se asocian con test positivo. La fiebre duplica la probabilidad de tener un resultado positivo (OR: 1,96; IC 95: 1,78 a 2,18), mientras que la presencia de mialgias o de cefalea hace que sea algo inferior (OR: 1,64 [IC 95: 1,46 a 1,84] y OR: 1,44 [IC 95: 1,29 a 1,62], respectivamente). La diarrea incrementa un 40% el riesgo de tener el test positivo (OR: 1,4; IC 95: 1,22 a 1,65) mientras que la fatiga presenta la menor asociación (OR: 1,24; IC 95: 1,11 a 1,39). La presencia de síntomas respiratorios (tos o dolor de garganta) se relaciona con tener un test negativo (OR: 0,75 [IC 95: 0,67 a 0,85] y OR: 0,71 [IC 95: 0,63 a 0,80] respectivamente). Presenta el sesgo de que la inclusión de los casos sólo se hacía en el momento de la confirmación diagnóstica y si tenían todos los datos clínicos. En la serie poblacional argentina[28], encuentran correlación con la anosmia (OR: 188,9, p IC 95:19,8 a 1804), disgeusia (OR: 4,8, IC 95: 1,1 a 21,2) y cefalea (OR: 2,1, IC 95: 1,2 a 3,5). Los sesgos de esta serie[28] se relacionan con ser un estudio retrospectivo no diseñado para valorar la correlación con la clínica. En relación con los datos de la guía sobre la capacidad predictiva de los síntomas, existe coincidencia en que la fiebre, cefalea y anosmia o disgeusia son síntomas asociados al desarrollo de la infección, pero con valores de asociación en esta actualización menores[46]. Ninguna de las tres series que valoran la capacidad predictiva de los síntomas presenta valores ajustados[22,28,46]. En el estudio de King *et al*.[22] valorado en la primera publicación de la guía, no encuentran el resto de correlaciones descritas en estas series[28,46]. La interpretación de estos datos está afectada por la heterogeneidad de las muestras y el alto riesgo de sesgos de los estudios mencionados. Además, hay que considerar que la mayoría de los síntomas descritos son muy inespecíficos (salvo la anosmia/ageusia) y se pueden asociar a distintas infecciones, por lo que, en un escenario con mayor prevalencia de otras infecciones respiratorias, al disminuir la probabilidad preprueba de presentar COVID-19, el valor predictivo de los síntomas para detectar infección por SARS-CoV-2 también disminuye.

2.2.3. Conclusiones

La fiebre es el síntoma más frecuente en los pacientes COVID-19 sintomáticos, seguido de la tos y la afectación de vías respiratorias superiores (rinorrea, odinofagia). El síntoma del tracto respiratorio inferior más frecuente fue la dificultad respiratoria/ disnea y a nivel digestivo los vómitos. Los síntomas generales más frecuentes fueron la fatiga o alteración del estado general y a nivel neurológico la cefalea. Se describieron exantemas y afectación de mucosas. La incorporación de datos poblacionales y de periodos posteriores de la pandemia incide en más detección de pacientes asintomáticos, una disminución de las prevalencias de los síntomas, con

una mayor proporción de datos de vías respiratorias superiores y generales y menos representación de los síntomas digestivos y neurológicos. Los síntomas de vías respiratorias inferiores y la afectación de piel y mucosas son mucho menos prevalentes de lo que las series del inicio de la pandemia mostraban. El sesgo de las series valoradas incrementa la frecuencia de los síntomas y la inclusión de aquellos asociados con más gravedad. Sigue existiendo una infrarrepresentación de los datos de atención primaria.

Algunos síntomas aislados (anosmia/ ageusia, náuseas/ vómitos, cefalea y fiebre) permiten predecir en cierto modo la presencia de una prueba positiva para COVID-19, pero el mejor valor se obtiene cuando todos estos síntomas se presentan asociados, con un aumento del riesgo de tener una RT-PCR positiva para COVID-19 de 66 veces para la combinación de anosmia/ ageusia, náuseas/ vómitos y cefalea.

2.3. ¿Qué casos con infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 deberían derivarse al hospital?

2.3.1. Descripción de los estudios

Para responder a esta pregunta clínica en la primera edición de la guía (marzo 2021) se valoraron los estudios de la búsqueda inicial que aportaban datos sobre la gravedad de la COVID-19 (18 estudios). Se incorporaron dos series: una de la Agencia de Salud Pública de Canadá, con datos de marzo y abril de 2020 (N= 938)[47] y un estudio transversal nacional retrospectivo realizado en Italia entre el 23 de febrero y el 8 de mayo[48]. Se incluyeron las dos series procedentes de la revisión externa[19,20] y el estudio de Graff *et al*.[39]

Para la actualización de la pregunta relacionada con los factores pronósticos para desarrollar COVID-19, se seleccionan 15 estudios, 11 ya expuestos[23,25,27,29,33–38,46,46,] y tres adicionales [49–51] cuyo resumen se presenta en el apartado de resultados.

2.3.2. Resultados

Una de las primeras series publicadas sobre la clínica del COVID-19 en niños, de los CDC de China (Dong)[40], reflejaba que la clínica era menos grave que en adultos y que los lactantes parecían ser más vulnerables a la infección. Los autores de este estudio describen la gravedad de los casos de infección por COVID-19 a partir de 728 casos confirmados. Los casos asintomáticos son aquellos sin datos clínicos y con radiografía normal. Los cuadros leves se manifiestan como infección del tracto respiratorio superior (que incluye fiebre, fatiga, mialgias, tos, dolor de garganta, rinorrea o estornudos) o casos sin fiebre o con sólo síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea). Los cuadros moderados presentan neumonía. Los casos graves pueden asociar síntomas respiratorios y digestivos, con progresión de la enfermedad a disnea y cianosis central. Los cuadros críticos presentan progresión a insuficiencia respiratoria o distrés respiratorio agudo, pueden asociarse a shock, encefalopatía, fallo cardiaco, coagulopatía o lesión renal aguda. Puede existir compromiso vital.

Sin embargo, no se establecen en este estudio factores de riesgo para desarrollar enfermedad moderada o grave que requiera ingreso. En distintas publicaciones se han descrito posibles factores de riesgo de mayor gravedad como son determinadas razas, la presencia de enfermedades de base y la edad. Se han recogido en una tabla (A2.3.1 en el anexo) estos datos, analizando los estudios que incluyen pacientes hospitalizados (ingresos leve-moderado: 72,4% [3165/4373, 20 estudios]; ingreso grave- UCI: 8,5% [436/5149, 15 estudios])

No hay datos desagregados para comparar estos factores de riesgo entre pacientes hospitalizados y ambulatorios. Además, se ha objetivado que no sólo ingresan los pacientes de mayor gravedad. Por ejemplo, en la RS seleccionada[18] (N= 1224), un 40% de los pacientes ingresados eran leves (IC 95: 26 a 52) y un 56% moderados (IC 95: 40 a 72) por lo que la gravedad de la COVID-19 expuesta en el estudio de Dong no sería el único factor determinante para decidir si un paciente ingresa y sería una variable insuficiente para evaluar adecuadamente la necesidad de derivación a un hospital

Sobre los datos clínicos que puedan indicar que un paciente deba ser derivado al hospital, en una serie con pacientes ambulatorios e ingresados[2] (N= 177), describen que la dificultad respiratoria fue más frecuente en pacientes ingresados (26%) que en pacientes ambulatorios (12%); (p: 0,04). En relación con la clínica del paciente con SIM-PedS, en una serie pequeña hospitalaria (N= 66), encontraron que la presencia de hipoxemia y síntomas digestivos fue superior en niños con SIM-PedS que en los que no lo tienen, pero estos datos fueron poco precisos y se dieron en un único centro[3]. En la cohorte de Swann *et al.*[5] describen que los casos con SIM-PedS se presentaron con más fatiga (51% vs 28%; p= 0,004), más cefalea (34% vs 10%; p<0,001), más mialgias (34% vs 8%; p<0,001), más dolor de garganta (30% vs 12%; p=0,003) y más linfadenopatía (20% v 3%; p<0,001). Tuvieron una mayor puntuación de la escala de alerta clínica precoz ("*Pediatric Early Warning Score") (*PEWS) con una mediana de 5,0 (2,8 a 6,2) vs 3,0 (1,0 a 5,0); (p<0,001) y disminución del nivel de conciencia (25% vs 9%; p=0,001). La PEWS, valora la frecuencia cardiaca, respiratoria, la presencia de distrés respiratorio, la administración de oxígeno, el nivel de conciencia y la preocupación de la familia y/o del médico o enfermera. La puntuación varía de 0 a 6 y a mayor gravedad mayor es la puntuación[52]. La serie hospitalaria de Giacomet *et al.*[19], describe que la presencia de síntomas gastrointestinales en pacientes graves y críticos es superior al resto de casos (incluye los casos asintomáticos, leves y moderados) (24% vs 50%; p= 0,029). Notifica seis casos de afectación miocárdica.

En el estudio prospectivo suizo ya mencionado[45], 126 de 678 pacientes fueron hospitalizados (14 por causas no relacionadas con el COVID-19). Los pacientes que ingresaron presentaron con más frecuencia comorbilidad (las más frecuentes asma y obesidad) así como fiebre y exantema que los no ingresados (96 [76,2%] vs 209 [38,1%], p < 0,001) y (16 [12,8%] vs 6 [1,1%], p< 0,001), respectivamente). La presencia de anosmia/disgeusia fue más prevalente en los niños ambulatorios (73 [13,3%] vs 3 [2,4%], p 0,001). Hubo pocos asintomáticos, relacionado con el sesgo de selección hospitalario de la población. No se hizo ajuste por otras posibles variables pronósticas.

En relación con los factores pronósticos asociados al ingreso hospitalario, se valoró el estudio de Bellino[48], con 3836 pacientes, con una mediana de edad de 11 años, 51,4% varones y un porcentaje de patología crónica en ingresados de 40,3% (206/511). Tuvieron información sobre clínica en el 52% (2015/3836), con más casos graves de 0 a 1 años (10,8%; p=0,001), que en otras franjas de edad. Se comparan asintomáticos y paucisintomáticos frente a pacientes con enfermedad leve-grave-crítica. Tras ajuste por sexo, grupos etarios, comorbilidad y periodo de diagnóstico, describen que todos los grupos de edad tienen menos riesgo de gravedad que los lactantes menores de un año. Comparado con este grupo, el grupo de 2 a 6 años tuvo una razón de probabilidad (OR) de 0,30 (IC 95: 0,20 a 0,46), el de 7 a 12 años una OR de 0,22 (IC 95: 0,15 a 0,33) y el de 13 a 17 años una OR de 0,26 (IC 95: 0,18 a 0,37). También describen que tener patología crónica triplica el riesgo de gravedad con una OR de 2,80 (IC 95: 1,74 a 4,48). Hubo menos riesgo de gravedad en el segundo y tercer periodo analizados (24 marzo-15 abril y 16 abril-8 mayo respectivamente) con respecto al periodo inicial (23 febrero a 23 marzo) con una OR: 0,61 (IC 95: 0,47 a 0,80) para el segundo periodo y una OR: 0,33 (IC 95: 0,23 a 0,46) para el tercer periodo.

Graff *et al*[39] presentaron una serie de 454 pacientes, con 315 pacientes sintomáticos y 80 asintomáticos. La mediana de edad fue de 11 años y el porcentaje de mujeres del 42%, hubo etnia hispana o latina en el 54,6%. La comorbilidad fue del 45% e ingresaron el 14,5% (66 pacientes). No encontraron relación entre los ingresos y el sexo, la raza o la etnia. Tras realizar análisis multivariante describen como factores de riesgo para el ingreso hospitalario la edad de 1 a 3 meses, que aumenta el riesgo de ingreso 8 veces y la superior a 20 años que lo incrementa 5 veces (OR ajustada [ORa]: 7,85 [IC 95: 3,0 a 20,4] y ORa: 5,1 [IC 95: 1,2 a 20,7], respectivamente). La prematuridad incrementa el riesgo de ingreso 3,5 veces (ORa: 3,48 [IC 95: 1,1 a 11,6]). Sin hacer ajuste por otros factores de confusión describen que la presencia de comorbilidad incrementa el riesgo de ingreso tres veces (OR: 2,73 [IC 95: 1,6 a 4,7]). El sobrepeso no incrementa los ingresos, pero la obesidad aumenta el riesgo 2,5 veces y si es una obesidad grave el riesgo se cuadruplica (OR: 2,48 [IC 95: 1,2 a 5,1] y OR: 4,8 [IC 95: 1,9 a 12,1], respectivamente). Como posible sesgo, en esta serie hubo una prevalencia de obesidad elevada (30% y 11,4 % obesidad mórbida).

Se hizo ajuste para factores de confusión, con otras patologías con más riesgo de ingreso hospitalario. Las condiciones de inmunodeficiencia aumentaron el riesgo de ingreso 3,5 veces (ORa: 3,47 [IC 95: 1,5 a 8,1]), la diabetes mellitus y prediabetes 6,6 veces (ORa: 6,6 [IC 95: 1,1 a 39,8]). La presencia de asma duplicó el riego de ingreso (ORa: 2,17 [IC 95: 1,1 a 4,5]). En esta serie hubo representación del paciente crónico complejo, un tercio de los pacientes portaba gastro o enterostomía, por lo que el incremento de los ingresos, de casi tres veces, de las enfermedades gastrointestinales tuvo relación con ello (ORa: 2,7 [IC 95: 1,3 a 5,7]). También se analizaron los síntomas asociados a un mayor riesgo de ingreso hospitalario. El síntoma con más riesgo fue la disnea, con seis veces (ORa: 6,6 [IC 95: 2,8 a 14,3]), la presencia de fiebre (>38ºC) o de vómitos incrementaban el riesgo cuatro veces (ORa: 3,82 [IC 95: 2,0 a 7,4] y ORa: 3,89 [IC

95: 1,5 a 10,2], respectivamente). La presencia de dolor abdominal incrementó el riesgo tres veces (ORa: 3,01 [IC 95: 1,1 a 8,5]).

En los estudios seleccionados para responder a esta pregunta clínica, el porcentaje de ingresos fue elevado, en probable relación con un alto porcentaje de series hospitalarias. Se analizó la presencia de los factores descritos para tener un mayor riesgo de ingreso. El 35,4% de los pacientes ingresados tenían alguna enfermedad crónica de base (asma, condición de inmunodeficiencia o enfermedad neurológica). En relación con la edad, hubo más ingresos en menores de un año[2,4,5,10,12,19,20]. Anexo tabla A2.3.1.

Procedentes de la actualización se incluyen tres nuevas series. El estudio con más población y calidad es el de Shi Q *et al.*[49], una RS sobre los factores de pronóstico desfavorable en niños y adolescentes con COVID-19. Realizan una búsqueda bibliográfica hasta julio 2021. Los factores de riesgo o pronóstico valorados se relacionaron con el desarrollo de muerte, ingreso en UCI, necesidad de soporte respiratorio y la progresión a enfermedad grave o crítica. En esta parte se describen los factores relacionados con un posible ingreso como es la progresión de la enfermedad a un cuadro clínico grave o crítico. La existencia de enfermedad crónica (7 estudios; 5375 pacientes), incrementa hasta 4 veces el riesgo de progresión de la enfermedad (OR: 3,8; IC 95: 2,17 a 6,71). La presencia de enfermedad neurológica (5 estudios, 841 pacientes), aumenta el riesgo 5 veces (OR: 5,16; IC 95: 2,30 a 11,60) y fue el factor con mejor valoración GRADE. La edad menor a seis meses (2 estudios, 280 pacientes) y la presencia de obesidad (7 estudios, 6228 pacientes) aumentan 2,5 veces el riesgo de tener un curso clínico más grave (OR: 2,54 [IC 95: 1,08 a 5,98] y OR: 2,47 [IC 95: 2,00 a 3,04] respectivamente). La presencia de clínica gastrointestinal (4 estudios, 363 pacientes; OR: 2,93 [IC 95: 1,19 a 7,22]) o de SIM-PedS (1 estudio, 394 pacientes; OR 2,79 [IC 95: 1,84 a 4,22]), triplican la posibilidad de un peor curso clínico. La dificultad respiratoria (2 estudios, 342 niños) o el síndrome de distrés respiratorio (2 estudios, 2225 niños) también aumentan el riesgo, pero con valores muy imprecisos (OR: 8,69 [IC 95: 1,58 a 47,70] y OR: 48,29 [IC 95: 10,88 a 214,33] respectivamente). Todos los estudios fueron valorados con calidad GRADE baja salvo los relacionados con la presencia de SIM-PedS, con calidad muy baja.

La serie estadounidense[25] presenta los datos de comorbilidad de 10 166 pacientes ingresados, 70,4% (7 157) con diagnóstico de COVID-19. Las enfermedades crónicas más frecuentes fueron asma (20,6%), obesidad (19%), cardiopatía (6,7%) y malformaciones (4%). No hay datos de las enfermedades crónicas de los 27 938 niños no ingresados, 78,3% con infección confirmada Se describe la evolución de ambos grupos durante los 30 días posteriores al diagnóstico. Las frecuencias de hospitalización (0,3% vs 7,63%), neumonía (0,1% vs 1%), SIMS-PedS (incluyendo enfermedad de Kawasaki y síndrome de shock tóxico, 0% vs 0,2 %) e hipoxia (0,1% vs 1,1%) fueron superiores en el grupo de los que precisaron ingreso. La RS de Bolia *et al.*[23], (37 estudios con 2670 pacientes, 848 graves), valora la relación de los síntomas gastrointestinales con la gravedad del curso clínico asociada a la infección por SARS-CoV-2. La presencia de diarrea (7 estudios), aumenta hasta 4 veces la gravedad de la enfermedad (OR: 3,97; IC 95:1,80

a 8,73). No hubo heterogeneidad significativa ni asimetría por el efecto de los estudios de menor tamaño. No encontraron esta asociación con la presencia de náuseas y vómitos (6 estudios; OR: 2,59; IC 95: 0,79 a 8,44) o de dolor abdominal (4 estudios; OR: 0,34; IC 95: 0,076 a 1,55) y hubo heterogeneidad significativa. Los sesgos se relacionan con el tipo de pacientes incluidos (32% graves y 20% con SIM-PedS), las diferentes definiciones de gravedad y el diseño para describir síntomas clínicos. No se valora el sesgo de publicación.

La serie de Arkansas (EE.UU.) [27] con 989 niños, valora el impacto de la etnia y la raza en los síntomas y la gravedad. Hay un 27,4% de pacientes blancos no hispanos, un tercio de negros no hispanos y otro de hispanos. La comorbilidad más frecuente fue la obesidad (índice de masa corporal ≥ 85; 26,7%) y la alergia/asma (23,3%). La mayoría de los pacientes fueron asintomáticos (62,4%) o leves (33,2%), con pocos casos de mayor gravedad (moderados 2,9%, graves 0,8% y críticos 0,8%). Hubo pacientes de las tres razas o etnias en las categorías de grave y crítico. En la serie de Arabia Saudí[29], con 654 niños, ingresaron el 4,7% (35,5% de 1 a 3 años y de 7 a 12 años el 38,7%; 31 ingresos y sólo uno en UCI). Los niños de 2 meses a 3 años y los que presentaban náuseas (19,4% vs 7,1%, p = 0,026) o vómitos (29% vs 9,5%, p = 0,007) tenían más ingresos. No detectan diferencias en la tasa de ingresos en relación con recibir lactancia materna 6 meses, prematuridad, sexo o tabaquismo pasivo. Tampoco con el antecedente de ingreso hospitalario el año previo ni con la comorbilidad. La serie egipcia[33] con 398 niños, presenta un 23% de enfermedad crónica e incluye un 26% de pacientes graves; se expone en el apartado de complicaciones.

La cohorte COVID-NET[50] incluye pacientes de 12 a 17 años ingresados en 14 estados de EE.UU. (10% de la población), de enero a marzo de 2021. De los 204 adolescentes cuyo ingreso se relaciona con infección COVID-19, el 31,4% lo hacen en UCI y el 70,6% presenta al menos una condición de comorbilidad. Los adolescentes y los niños de 0 a 4 años ingresan 12 veces menos que los adultos, pero más que el grupo de 5 a 11 años. No se hace ajuste por factores pronósticos. La serie de Malasia[34] con 261 niños, compara la segunda ola de la pandemia (marzo a junio 2020) con la tercera (octubre a diciembre de 2020). El 78% de los ingresos se producen de octubre a diciembre, con menor duración, más presencia de niños pequeños y fiebre. La serie húngara[38], compara los datos clínicos de pacientes con morbilidad (14 pacientes) y sin ella (128) y no encuentra diferencias significativas. En este estudio ingresa el 40% y ningún paciente en UCI. La serie de Dubai[36] con 111 niños, presenta un 38,7% de asintomáticos, 61,2% de casos leves y moderados y ningún caso de ingreso en UCI.

En relación a la clínica que puede orientar a derivar al hospital al paciente con infección por COVID-19, los síntomas no difieren de los asociados a otros procesos infecciosos, aunque la presencia de fiebre, disnea, dolor abdominal y vómitos se han relacionado con más ingresos. Como posibles factores de riesgo se deberían considerar la edad inferior a un año, sobre todo menor de tres meses, sin que pueda descartarse la posible existencia de un sesgo, ya que la población menor de tres meses se suele ingresar más por cuadros febriles o respiratorios, sin que ello indique mayor gravedad. Otro factor de riesgo de ingreso es la presencia de

enfermedades crónicas (las condiciones de inmunodeficiencia, el asma, la diabetes-prediabetes, los pacientes con gastro-enterostomía y la obesidad, sobre todo la obesidad grave son las más descritas), sin que pueda excluirse un posible sesgo de haber ingresado más a los pacientes con COVID-19 y enfermedades crónicas. Otros datos que se describen en pacientes graves con COVID-19, como el debut con dificultad respiratoria, la alteración del estado general o del nivel de conciencia, la persistencia de la fiebre o la presencia de hipoxemia o de hipotensión, son indicadores de posible enfermedad grave en cualquier contexto. Aunque es muy poco frecuente, hay que recordar la posibilidad de desarrollar un SIM-PedS. Los criterios diagnósticos se exponen en la pregunta de complicaciones (2.4) y se han revisado recientemente en un documento de consenso nacional español[53]. Ante un paciente con antecedente de infección o exposición reciente a COVID-19, la presencia de fiebre con sintomatología multisistémica (afectación gastrointestinal aguda, afectación de piel y mucosas, hipotensión o shock) debería hacer sospechar el posible desarrollo de un SIM-PedS. Estos casos deben ser derivados al hospital. Es importante recordar que cerca de la mitad (26 a 55%) de los pacientes con SIM-PedS no presentan RT-PCR positiva para COVID-19[53].

En esta actualización se ha descrito un mayor porcentaje de ingresos en menores de 3-4 años[29,34,49,50] y en adolescentes[50]. Los datos clínicos asociados a peor pronóstico son la presencia de náuseas/vómitos[29], diarrea[23], síntomas gastrointestinales, dificultad respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo o SIM-PedS[49]. Como factores de riesgo destacan la presencia de morbilidad[26,45,49,50], obesidad[49], y enfermedad neurológica[49]. Sólo tres estudios ofrecen datos de asociación entre la presencia de comorbilidad o características clínicas y gravedad de la infección[23,50] o ingreso hospitalario[45], pero sin presentar ajuste de variables por otros factores de confusión, siendo algunas de las medidas poco precisas o sesgadas por incluir pacientes graves o con SIM-PedS[23]. No se ha encontrado relación pronóstica con el antecedente de prematuridad o de otras patologías descritas en la primera guía, como inmunodeficiencia o asma. Coinciden como factores pronósticos con esta actualización la edad (menor de 1 año), la presencia de enfermedades crónicas, obesidad y enfermedad neurológica. La presencia de dificultad respiratoria y algunos síntomas gastrointestinales asociados a gravedad coinciden la guía y la presente actualización. La presencia de más complicaciones en el mes posterior al ingreso por COVID-19 descrita en esta actualización[25], no se había publicado en la guía.

Tres estudios[25, 37,51] ofrecen datos comparativos de la infección por SARS-CoV-2 con la influenza. La serie de Wuhan[37], valora a 248 niños con COVID-19 (de enero a marzo de 2020) y a 337 pacientes con gripe (188 con influenza A y 149 con la B), de agosto de 2019 a enero de 2020. Hubo diferencias significativas, siendo los niños con COVID-19 mayores (6 años vs 3 años), con más proporción de asintomáticos y con menos clínica (menos fiebre, tos, congestión nasal, rinorrea, escalofríos, diarrea, vómitos, taquipnea y disnea entre otros). Este estudio puede estar sesgado porque había pacientes con infección por SARS-CoV-2 diagnosticados en el estudio de cribado de casos que se ingresaban. El estudio de EE.UU. COVID-NET[51] compara las hospitalizaciones de 204 adolescentes con COVID-19 (enero a marzo de 2021) con los producidos por gripe (temporada marzo 2020- abril 2021). Los ingresos por SARS-CoV-2 fueron

de 2,5 a 3 veces superiores a los producidos por influenza. Los resultados pueden estar sesgados, ya que el 71% de los adolescentes presentaba enfermedad crónica y un 31,4% ingresó en UCI, con una sobreestimación de la hospitalización por COVID-19, sin ajuste por la distinta tasa de confirmación diagnóstica entre ambas infecciones, además los ingresos se pudieron afectar por la vacunación frente a SARS-CoV-2, ya presente en los adolescentes de 16-17 años. De la serie de Duarte y colaboradores[25], sólo presentamos los datos de la población con prueba diagnóstica para SARS-CoV-2 positiva (pacientes ingresados: Optum EHR y pacientes no ingresados: HealthVerity). Comparan los datos de COVID-19 con los producidos por influenza en la temporada 2017-2018 (131 950 pacientes). En relación con las enfermedades crónicas, los datos se obtuvieron para Optum EHR, predominan el asma y la obesidad, con más detección en la población con COVID-19 que en la diagnosticada de influenza. Los pacientes con gripe presentan más síntomas (fiebre, tos, escalofríos, síntomas gastrointestinales, náuseas y vómitos), que los pacientes con COVID-19, con la excepción de la disnea, anosmia o disgeusia que se notificaron más en este último grupo. En relación con la evolución en el mes posterior a la infección, los pacientes con gripe presentaron más ingresos que los pacientes con COVID-19, tanto los pacientes ingresados (7,6% COVID-19 vs 10,6% gripe), como los que no lo estuvieron (0,3% COVID-19 vs 1,4% gripe). En la cohorte Optium EHR, la neumonía se produce más en el grupo de los pacientes con gripe (1% COVID-19 vs 1,8% gripe), mientras que en el grupo de COVID-19 hay más cuadros de SIM-PedS (0% vs 0,2%) y más hipoxemia (0,3% vs 0,8%). Este estudio puede estar sesgado por el carácter retrospectivo, el ingreso por COVID-19 pudo deberse a otras causas ya que el diagnóstico se produjo en las 3 semanas previas o posteriores al ingreso, un infrarregistro de síntomas y la ausencia de RT-PCR para SARS-CoV-2 en un 30% de los pacientes. Una serie multicéntrica retrospectiva de China[51], compara a niños ingresados de diciembre 2019 a marzo de 2020 por neumonía por COVID-19 (40 casos), con 284 niños con neumonía por otros virus. Encuentran diferencias significativas: los niños con COVID-19 son mayores (3 años frente a 6), tienen menos gravedad (ingresa en UCI 1 niño con COVID-19 frente a 32 por otras neumonías), ingresan más días (6 frente a 15 días) y tienen menos síntomas (fiebre de 37,3ºC, tos, rinitis y sibilancias). Los sesgos se relacionan con ser retrospectivo, el ingreso de los niños por tener COVID-19 al margen de la gravedad y la ausencia de ajuste por otros factores pronósticos.

2.3.3. Conclusiones

Se han descrito factores de riesgo y clínica que pueden orientar a derivar al hospital al paciente con infección por COVID-19. Como posibles factores de riesgo se deberían considerar la edad inferior a un año, sobre todo el menor de tres meses, la prematuridad y la presencia de enfermedades crónicas. Las patologías de base asociadas a ingreso son las condiciones de inmunodeficiencia, el portador de gastro-enterostomía, el asma, la diabetes-prediabetes y la obesidad. Los síntomas asociados a mayor riesgo de ingreso son la presencia de disnea, de fiebre, vómitos y dolor abdominal. El paciente con datos de gravedad con antecedente de infección o exposición a COVID-19, puede presentar un cuadro clínico de SIM-PedS.

Se han descrito otros factores relacionados con un peor curso clínico, el que tiene más valor es la presencia de enfermedad neurológica, otros menos precisos son presentar síntomas gastrointestinales o SIM-PedS.

Se han publicado series que comparan los ingresos de pacientes por COVID-19 y gripe, los primeros han sido más frecuentes a pesar de tener menos gravedad. La clínica en pacientes con COVID-19 ha presentado más disnea, anosmia o disgeusia y en el mes posterior al ingreso más cuadros de SIM-PedS y de hipoxemia. Estos datos se deben interpretar con precaución por el riesgo de sesgos de los estudios incluidos.

2.4. ¿Existen secuelas o complicaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 en la edad pediátrica?

2.4.1. Descripción de los estudios seleccionados

Para responder a esta pregunta, en la primera edición de esta guía (marzo 2021) se seleccionaron artículos que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión generales para todo el capítulo de clínica (descritos en el apartado de búsqueda bibliográfica) y en los que se detallaran la frecuencia de complicaciones como síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), SIM-PedS, enfermedad tromboembólica, complicaciones neurológicas graves (encefalitis, coma, convulsiones), insuficiencia renal aguda, afectación grave de cualquier otro órgano o sistema o muerte por COVID-19. También se analizaron datos sobre variables indirectas que pudieran reflejar enfermedad grave o complicada (ingreso en UCI, empleo de ventilación mecánica o de drogas vasoactivas). Se excluyeron publicaciones con alta sospecha de estar incluidas en series posteriores con el fin de evitar duplicidades. Se seleccionaron 28 estudios[1–5,7,9–13,15–18,47,54–65]. Posteriormente se añadieron dos estudios más sugeridos por los revisores externos del documento final[19,20], con un tamaño muestral total para las variables analizadas en este apartado de 8678 niños, aunque había una RS[18] que aportaba muchos pacientes, pero sólo para dos variables (N= 4476 para mortalidad y N= 1670 para frecuencia de ingreso en UCI). Dos de los estudios sólo aportaban datos de niños ingresados en UCI (N= 149)[54,55] y 10 (N= 1084 pacientes) abordaban específicamente el SIM-PedS[56–65], por incluir únicamente pacientes con este diagnóstico.

De los 30 artículos, la gran mayoría fueron retrospectivos y con localización principalmente en Europa y EE.UU., salvo en la RS había una preponderancia de estudios de China. La mayor parte de las series eran hospitalarias, de pacientes ingresados entre enero y marzo de 2020 aunque el estudio más tardío abarca hasta el mes de julio de 2020. La RS[18] aportaba 4476 pacientes y el resto de estudios 4202 de forma global, aunque para la mayor parte de las variables, el número de pacientes fue mucho menor, especialmente en la RS. Así, los tamaños muestrales para cada variable estudiada en esta pregunta oscilaban entre 10 y 651 pacientes. La calidad de los estudios se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa y fue en general baja y con alto riesgo de sesgos. El resumen de las características y la valoración de la calidad

de cada artículo de esta primera revisión quedan detalladas en las tablas A2.1.1, A2.1.2, A2.1.3, A2.1.4, A2.1.5 y A2.4.1 en el anexo.

Posteriormente a la primera publicación de esta guía, se ha realizado una actualización de la búsqueda de artículos publicados entre el 1 de abril y el 30 de octubre de 2021 en las mismas bases de datos y con la misma estrategia y descriptores que en la primera edición salvo porque se han añadido descriptores asociados a posibles complicaciones o secuelas específicas no descritos adecuadamente en la literatura en el momento de la búsqueda inicial en lo referente a los síntomas persistentes ("long-COVID") o reinfecciones/recaídas: ["protracted OR long OR persistent OR relapse OR reinfecction"] y sobre alguna complicación concreta como los aneurismas coronarios: "coronary aneurysm" y los fenómenos tromboembólicos ["embolism OR thrombosis OR thromboembolism"]. Se han seleccionado exclusivamente revisiones sistemáticas con periodos de búsqueda posteriores a la última actualización de la búsqueda realizada en el documento original (marzo 2021). En cuanto al resto de estudios, con el fin de obtener resultados relevantes no descritos en la publicación inicial de la guía, se ha considerado por consenso un tamaño muestral mínimo de 100 pacientes para los estudios sobre complicaciones ya descritas en la primera versión del documento. Se han seleccionado también series de casos más pequeñas o unicéntricas, sólo si describían síntomas o aspectos clínicos no relatados en la versión original del documento o que pudieran cambiar sustancialmente los resultados expuestos en la misma. Con esta metodología de búsqueda y selección, se incluyeron finalmente 29 artículos[35, 37, 45, 49, 50,68-82,84-86, 88,91-95] cuyos resultados se exponen de forma descriptiva en los apartados correspondientes a la complicación sobre la que versan.

2.4.2. Resultados

En adultos se han descrito diversas complicaciones de la COVID-19 en distintos órganos y sistemas: inflamatorias, neurológicas, cardiovasculares, respiratorias, tromboembólicas y psiquiátricas. Dentro de las mismas, las respiratorias son las más relevantes por frecuencia y gravedad. En niños y adolescentes han tenido más repercusión en la literatura médica y en los medios de comunicación generales las complicaciones inflamatorias sistémicas. En abril de 2020, se publicaron agrupaciones de casos pediátricos de un síndrome inflamatorio grave multisistémico con características similares a la enfermedad de Kawasaki (EK) o el síndrome del shock tóxico. Tanto los CDC de EE. UU. como la OMS elaboraron a mediados de mayo de ese año documentos breves en los que se reflejaban unos criterios diagnósticos que pretendían definir mejor este síndrome y unificar la recogida de información sobre el mismo a nivel mundial [66,67] (Tabla A2.4.2 en el anexo). La asociación temporal con la pandemia de COVID-19 y los datos preliminares de laboratorio de los primeros casos publicados establecían una probable asociación con el SARS-CoV-2. Se ha especulado con una posible reacción inmune exagerada frente a la infección por este virus, pero la relación causal y la fisiopatología aún no están claramente demostradas. A pesar de esta incertidumbre, se considera una posible complicación grave de la COVID-19 en niños y adolescentes y como tal queda recogida en este documento. Existe un consenso español sobre el manejo de los pacientes con esta enfermedad[53].

En la primera edición de la Guía Covid-19 en Pediatría, se seleccionaron 10 estudios (N= 1084 pacientes) que abordaran específicamente el SIM-PedS: uno de EE.UU., 7 europeos (tres de Francia, uno multicéntrico de varios países, uno de España, uno de Italia y otro del Reino Unido), uno asiático (Irán) y uno de América del Sur (Chile)[56–65]. Las muestras fueron hospitalarias y todos los estudios fueron retrospectivos excepto dos; uno prospectivo[62] y otro con una fase retrospectiva y otra prospectiva[61]. Tras valorar la calidad de los estudios con la Escala Newcastle-Ottawa (Tablas A2.1.3, A2.1.4 y A2.1.5 en el anexo) se objetivó un elevado riesgo de sesgos en todos. Se incluyeron 1084 pacientes (58,9% varones). La media de las medianas de edad de los distintos estudios fue de 8,1 años (rango de 2 semanas a 20 años). La raza/ etnia de los pacientes con SIM-PedS se describe en 4 estudios (N= 930): negra/afroamericana 25,9%, blanca 25,3%, latina 19,9%, asiática 6,4%, otras razas 11,5% y desconocida 11%. Se objetivaron enfermedades de base en el 23,6% de los pacientes (8 estudios, 1053 pacientes). Las más habituales fueron la obesidad (63,6% de los pacientes con comorbilidades), la enfermedad respiratoria crónica, principalmente el asma (23,5%) y alteraciones de la inmunidad por tratamientos con inmunosupresores o, menos frecuentemente, enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias congénitas (4%). En cuanto al diagnóstico de COVID-19, 30,8% de los pacientes tuvieron RT-PCR positiva, 51,4% serología positiva y 19,3% ambas. El resto de pacientes tuvieron sospecha de COVID-19 por contacto reciente o prueba de imagen compatible.

Los hallazgos notificados con más frecuencia se resumen en la tabla A2.4.3 en el anexo. La fiebre, al ser criterio diagnóstico ineludible del SIM-PedS, apareció en el 100% de los pacientes, aunque 15 niños (1,3%) no la presentaban al ingreso. Dentro del resto de sintomatología, lo más habitual fue la presencia de afectación gastrointestinal (84%: cinco estudios; 783 de 942 pacientes) con dolor abdominal (66%: cuatro estudios 421/639), vómitos (62%: cuatro estudios; 414/668) o diarrea (53,5%: cuatro estudios; 365/665). En tres estudios se describe la frecuencia de síntomas respiratorios en general (48,1%; 173/360). En cuanto a síntomas respiratorios más específicos, la disnea o dificultad respiratoria apareció en un 25,9% de los pacientes (dos estudios; 159/615) y la tos en el 29,3% (cuatro estudios; 197/673). Un 47,9% de los niños diagnosticados de SIM-PedS (cinco estudios; 330/689) presentaron hipotensión y 38,4% cumplieron criterios de shock (cuatro estudios; 357/930). La afectación cardiaca se manifestó además en parámetros analíticos y ecocardiográficos, con un 25,8% de los pacientes diagnosticados de miocarditis (cinco estudios; 176/683), un 35,5% (cuatro estudios; 299/843) con disfunción del ventrículo izquierdo, 21,1% (9 estudios; 209/989) con alteraciones coronarias en forma de dilatación o aneurisma. De estos, aproximadamente un tercio fueron dilataciones y el resto aneurismas (6 estudios; 63/95). En dos de los estudios describen la evolución de las alteraciones coronarias al alta con desaparición de las mismas en un 9,6% (7/73 pacientes). En un 22,4% (8 estudios; 225/1006) se objetivó derrame pericárdico o pleural discreto. Las troponinas estaban elevadas en el 49,2% (6 estudios; 418/849) y el propéptido natriurético cerebral (proBNP) en el 57% (8 estudios; 491/862). En cuanto al análisis de la gravedad de los pacientes con SIM-PedS, precisaron ingreso en UCI el 62,6% (7 estudios; 615/982) y empleo de drogas vasoactivas 38,1% (9 estudios; 396/1039). La información sobre soporte respiratorio no

aparece adecuadamente especificada en parte de los estudios. Sólo en dos de ellos (N= 36) se diferencia entre ventilación mecánica invasiva (VMI) y la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), que fue empleada en el 38,9%. El uso de VMI aparece reflejada en 7 estudios, incluidos los dos anteriores, y fue empleada en el 16,5% (166/1008). La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se utilizó en el 1,2% de los niños (dos estudios; 4/344). Fallecieron 18 (1,7%) de los 1084 pacientes.

Las publicaciones encontradas en la búsqueda actualizada hasta octubre de 2021 con mayor número de pacientes ofrecen resultados similares en cuanto a las manifestaciones clínicas del SIM-PedS. Belay *et al*. recogen los 1733 casos menores de 21 años declarados a los CDC de EE. UU. entre marzo de 2020 y enero de 2021[68]. Se encontró una incidencia acumulada de 2,1 por 100 000 (rango entre 0,2 y 6,3 en los distintos estados). Los casos se agruparon en tres picos epidémicos, cada uno de ellos unas 2 a 5 semanas después de sendos picos epidémicos de COVID-19 en ese país. La mediana de edad fue de 9 años (RIQ: 5 a 13) y los síntomas más frecuentes, además de la fiebre, fueron el dolor abdominal (66,5%), los vómitos (64,3%), el exantema (55,6%), la diarrea (53,7%) y la hiperemia conjuntival (53,6%). Los síntomas respiratorios aparecieron en menos del 30% de los pacientes. La mitad (50,8%) tuvieron hipotensión y un 36,8% desarrollaron shock. La disfunción cardiaca se describió en el 31%, con un 23% de pacientes con derrame pericárdico, un 17% con miocarditis y un 16,5% con afectación coronaria (dilatación o aneurisma). Precisaron ingreso en UCI 58,2% y fallecieron el 1,4%. Con los pacientes de esta base de datos, se han publicado análisis de grupos concretos como el de los 85 pacientes con menos de 12 meses de edad al diagnóstico[69]. El 62,4% tuvo exantema, 55,3% diarrea, 55,3% vómitos, 43,5% inyección conjuntival, 42,4% tos, 27,1% lesiones mucocutáneas y 23,5% dificultad respiratoria. Presentaron hipotensión el 21,2% (shock el 12,9%), disfunción miocárdica el 9,7% y se encontró dilatación o aneurisma coronario en un 13,9%. Aproximadamente un tercio de los pacientes precisó ingreso en UCI y en general evolucionaron bien salvo un paciente con patología compleja de base que falleció por fracaso multiorgánico. En otro estudio nacional retrospectivo en el Reino Unido e Irlanda con menores de 16 años diagnosticados entre marzo y junio de 2020, se incluyen 268 pacientes y no se ofrecen datos concretos sobre las distintas manifestaciones clínicas. Ingresaron en UCI el 44% y falleció el 1,1%[70].

En cuanto a las manifestaciones cardiacas del SIM-PedS, una RS reciente recoge información de 21 estudios, de los que 16 han sido ya comentados en esta guía (publicados antes de marzo de 2021) y los otros 5 tienen un tamaño muestral menor de 10. Se recoge información de 916 pacientes y encuentran una prevalencia de disfunción ventricular izquierda significativa de un 38% (IC 95: 34,6 a 41,5), de aneurisma o dilatación coronaria del 20% (IC 95: 17,2 a 23,1) y de anomalías electrocardiográficas o arritmias del 28% (IC 95: 24,4 a 32,1)[71]. Se han encontrado publicaciones que describen la evolución a más largo plazo de estas alteraciones. Farooki *et al*. realizaron seguimiento de 45 niños ingresados por SIM-PedS (76% en UCI) entre los que 7 (15,9%) tuvieron dilatación o aneurisma coronario. En todos los pacientes estas alteraciones se habían normalizado en la primera visita de seguimiento (1-4 semanas) y se mantuvo así en las

siguientes visitas (1-4 meses y 4-9 meses)[72]. Bartoszek *et al.* realizan resonancia magnética cardiaca con una media de 99 días tras el alta a 19 pacientes con disfunción ventricular durante su ingreso por SIM-PedS y no encuentran alteraciones en ninguno de ellos[73]. En otro estudio retrospectivo de un hospital del RU con 46 niños, de los que 15 tenían alguna alteración ecocardiográfica durante el ingreso por SIM-PedS, se realizó seguimiento durante 6 meses tras el alta hospitalaria. Al finalizar este periodo, todos tenían función ventricular normal y sólo en dos se objetivaron alteraciones ecocardiográficas (un aneurisma coronario grande en un paciente y un derrame pericárdico leve en otro). En cuanto a la afectación de otros órganos o sistemas, 18 pacientes (39%) seguían teniendo alteraciones neurológicas a los 6 meses (dismetría en 12 pacientes, hiperreflexia en 9, miopatía o debilidad en extremidades inferiores en 8, movimientos ocultares anormales en 7, dificultad para la marcha en tándem en 4, posturas anormales en 3, hiporreflexia en 2, anomalías sensitivas en 2 y debilidad facial o de miembros superiores en otros 2). Un 45% caminó distancias por debajo del tercer percentil para su edad en el test de la marcha de los 6 minutos. En 6 pacientes (13%) persistía algún síntoma gastrointestinal (3 con dolor abdominal, 2 con diarrea y 1 con náuseas y vómitos)[74].

Dada la similitud del SIM-PedS con otra enfermedad inflamatoria sistémica como es la EK, en muchos estudios se describe la presencia de sintomatología típica de esa afección. Cumplieron criterios de EK completa el 13,1% (8 estudios; 102/778). En el 58,3% de los pacientes se objetivó exantema (10 estudios; 632/1084), en el 51,3% inyección conjuntival (9 estudios 540/1053), en el 36,6% alteraciones en labios o mucosa oral (9 estudios; 385/1053), en el 28,9% edema o descamación en manos o pies (7 estudios; 134/463) y en el 18,4% adenopatía laterocervical (9 estudios; 195/1057). En un estudio francés[60] y otro italiano[64] se compararon los casos de SIM-PedS con una serie retrospectiva de niños diagnosticados de EK previa al inicio de la pandemia de COVID-19. Existen limitaciones metodológicas por lo que sus resultados deben ser tomados con precaución; ambos estudios encontraron que en el SIM-PedS había, de forma estadísticamente significativa, más frecuencia de alteraciones ecocardiográficas (10% vs 60% en el estudio italiano y 25% vs 69% en el francés), que afectaba a niños algo mayores y que también había significativamente más incidencia de determinadas alteraciones analíticas como la hiponatremia, la linfocitopenia y la trombocitopenia. En el estudio italiano también hubo diferencias en cuanto a la incidencia (0,3 casos al mes en la serie de EK vs 10 casos al mes en la de SIM-PedS; p= 0,0001) y la presencia de shock (0% en la serie de EK y el 50% de los SIM-PedS; p=0,021).

Varios estudios han analizado posibles diferencias clínicas entre los pacientes pediátricos de COVID-19 con y sin SIM-PedS. En todos los encontrados para la primera publicación de esta guía existe un riesgo alto de sesgos y en ninguno se realiza análisis multivariante en relación a esta comparación. El estudio de mayor calidad a este respecto que se ha encontrado en esta revisión es un prospectivo multicéntrico realizado en Inglaterra, Gales y Escocia[5] sobre un total de 651 pacientes pediátricos con COVID-19 entre los que se detalla información sobre presencia o ausencia de SIM-PedS en 456 pacientes. De ellos, cumplían criterios de la OMS 52 (11,4%). Los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas en diversas variables cuando

compararon el grupo de SIM-PedS con el resto de pacientes de la cohorte. Los niños con SIM-PedS tenían más edad, con una mediana de 10,7 años (rango intercuartílico [RIQ]: 8,3 a 14,1) vs 1,6 años (RIQ: 0,2 a 12,9), eran con más frecuencia de razas distintas a la blanca (90% vs 45%) y obesos (9,6 vs 1%). Ingresaron en UCI con cinco veces más frecuencia (73% vs 15%), requirieron ventilación invasiva el triple de pacientes (27% vs 9%) y soporte ionotrópico diez veces más (51% vs 5%). En cuanto a los síntomas de presentación, además de los síntomas incluidos en la definición del síndrome (fiebre, exantema, conjuntivitis y síntomas digestivos), encontraron que en los pacientes con SIM-PedS fue significativamente más frecuente la disnea (51% vs 28%), la cefalea (34% vs 10%), las mialgias (34% vs 8%) la odinofagia (30% vs 12%), la presencia de adenopatía (20% vs 3%) y el deterioro del nivel de conciencia (25 vs 9%). De los hallazgos de laboratorio destaca la mayor tendencia a la trombopenia en el SIM-PedS (32% vs 11%). No hubo ninguna muerte en el grupo de SIM-PedS frente a tres en el grupo sin SIM-PedS. Los autores también analizaron las diferencias entre los pacientes con SIM-PedS con RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva frente a los que sólo tenían serología positiva. En estos últimos había menos pacientes de raza blanca (9,1 vs 42,9%, p: 0,003) y, entre los síntomas de presentación, fueron más habituales el dolor abdominal (90,9% vs 42,9%, p<0,001) y la conjuntivitis (68,2% vs 14,3%; p <0,001), pero menos la disnea (13% vs 50%, p=0,014). No hubo diferencia en la necesidad de UCI o de soporte cardiovascular, aunque las complicaciones cardiovasculares fueron más frecuentes en los pacientes que tenían sólo serología positiva (75% vs 35%). Con estos resultados, los autores sugieren que la presentación clínica del COVID-19 podría ser variable a lo largo del tiempo en relación con el curso de la infección y la respuesta inmunitaria. En este sentido, en un estudio en Massachusetts (EE.UU.)[8] con 49 niños ingresados por COVID-19 y 18 con SIM-PedS, cuando comparan ambos grupos, encuentran viremias más bajas en los pacientes con SIM-PedS, pero títulos altos de Inmunoglobulinas G y M. Estos títulos son mayores en los pacientes que habían precisado soporte vasoactivo o inmunoglobulinas frente a los que habían tenido cuadros más leves de SIM-PedS.

En otra serie más pequeña retrospectiva de Brasil[11] se recoge información de 66 niños ingresados por COVID-19. Comparan los seis casos de SIM-PedS con los otros 60 pacientes y encuentran diferencias estadísticamente significativas en diversas variables. En los niños con SIM-PedS hubo una mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales, hipoxemia e hipotensión arterial, así como mayor elevación de reactantes de fase aguda, troponinas y dímeros D. Además, presentaron con mucha mayor frecuencia una evolución grave: necesidad de UCI (100% vs 60%), de ventilación mecánica (83% vs 7%) y de fármacos vasoactivos (83% vs 3%), shock (83% vs 5%), anomalías cardiacas (100% vs 2%) y muerte (67% vs 3%).

En un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Brasil[55], describen 79 pacientes pediátricos ingresados en UCI por COVID-19, de los cuales 10 (12,7%) fueron diagnosticados de SIM-PedS. Los autores no analizan la significación estadística de las diferencias clínicas entre ambos grupos. Se ha realizado prueba de Ji-cuadrado mediante la herramienta on-line “Calcupedev” (http://www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/) con los datos sobre variables clínicas de este estudio y se ha encontrado que en el grupo con SIM-PedS fueron más frecuentes la

postración (60% vs 19%; p=0,004), los vómitos (60% vs 15%; p<0,001), la deshidratación (40% vs 13%; p=0,003) y la hipotensión (20% vs 4%, p<0,001).

En la actualización de la búsqueda hasta octubre 2021, se han encontrado otros estudios que también pretenden localizar variables clínicas para diferenciar los pacientes con SIM-PedS de los que padecen COVID-19 grave. Geva *et al.* realizan un análisis por clusters mediante un algoritmo informático con 1526 pacientes menores de 21 años hospitalizados por enfermedad relacionada con COVID-19 (684 [44,8%] etiquetados como SIM-PedS) y declarados a los CDC de EE.UU. entre marzo y diciembre de 2020[75]. Establecen tres grupos de pacientes diferenciables por distintas variables. Destacan que los pacientes con SIM-PedS tienen con más frecuencia síntomas cardiorrespiratorios (frente a respiratorios solos) o gastrointestinales, marcadores inflamatorios más elevados y, PCR para SARS-CoV-2 negativa frente a los pacientes con COVID-19 grave que tienen más frecuentemente afectación respiratoria aislada, infiltrados en la radiografía de tórax, RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva y enfermedades de base previas. En otro estudio multicéntrico, también en EE.UU. comparan 539 pacientes con SIM-PedS con 577 pacientes menores de 21 años con COVID-19 grave. Encuentran que, comparando con la aparición de manifestaciones respiratorias exclusivamente, los pacientes con SIM-PedS tienen con más frecuencia afectación cardiorrespiratoria (RRa: 2,99; IC 95 2,55 a 3,5), síntomas cardiovasculares sin afectación respiratoria (RRa 2,49; IC 95: 2,05 a 3, 02) y afectación mucocutánea sin afectación cardiorrespiratoria (RRa 2,29; IC95: 1,84 a 2,85). También presentan mayor elevación de parámetros inflamatorios en la analítica y menor número de plaquetas[76].

En cuanto al resto de complicaciones, distintas a las inflamatorias sistémicas, se han revisado las publicaciones que no tenían como criterio de inclusión específico el diagnóstico de SIM-PedS, para evitar sobrerrepresentar a este tipo de pacientes. Veintiuno de los estudios seleccionados en la primera publicación de esta guía [1–5,7,9–13,15–20,47,54,55,60] (N= 7743 de los que 4476 proceden de la RS[18]) aportaban datos sobre las complicaciones evaluadas, aunque para la mayor parte de las variables los tamaños muestrales son bastante inferiores, como se expone más adelante. Dos de los estudios (N= 149)[54,55] incluyen sólo pacientes ingresados en UCI. Con el fin de homogeneizar las muestras, las frecuencias de aparición de las distintas variables se han calculado con respecto al total de niños hospitalizados y por tanto no reflejan las frecuencias reales de complicaciones por COVID-19 en la población general pediátrica. Al evaluar los resultados, es necesario también tener en cuenta que en los estudios seleccionados hay un alto riesgo de sesgos por lo que la calidad de la evidencia es baja. Se encontró que precisaron ingreso en UCI un 7,3% de los niños y adolescentes hospitalizados por COVID-19 (19 estudios; 306/4206). Aproximadamente un tercio (34,5%) de estos ingresos fueron por SIM-PedS, de acuerdo a la información de los seis estudios que aportan este dato (80 de 232 ingresos en UCI). Cumplieron criterios de SDRA el 3,9% del total de pacientes ingresados (10 estudios; 83/2121) que corresponde al 28,3% de los pacientes ingresados en UCI (10 estudios; 83/293). Requirieron VMNI el 27,6% del total de pacientes ingresados en UCI y VMI el 30,5% (15 estudios, 144/522 y 159/522, respectivamente). Estas variables no son excluyentes en los estudios, de modo que es

posible que muchos de los pacientes precisaran ambos modos de ventilación a lo largo de su evolución. La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) fue empleada en el 1,9% de los niños ingresados en UCI (14 estudios; 10/514) y las drogas vasoactivas en el 29,3% (10 estudios; 115/392).

En la actualización de la búsqueda hasta octubre de 2021 se han seleccionado nuevos estudios con información sobre formas graves de COVID-19 e ingreso en UCI. En una red poblacional con información de 14 estados de EE.UU. que recoge aproximadamente el 10% de la población de ese país (COVID-NET), durante los tres primeros meses de 2021 se registraron 204 adolescentes (12 a 17 años de edad) hospitalizados por COVID. De ellos 31,4% precisaron ingreso en UCI, 4,9% requirieron ventilación mecánica y no hubo ninguna muerte. Un 70% tenían enfermedades de base (obesidad, enfermedades respiratorias y neurológicas). No se describe el motivo de ingreso ni se exponen datos concretos sobre la evolución de los pacientes en UCI por lo que es difícil saber el motivo de esta prevalencia tan elevada de ingresos en UCI con respecto a los datos previos[50]. A la luz de estos resultados, podría generarse la hipótesis de que la población adolescente, que es la que evalúa el estudio, presentara manifestaciones más graves de la COVID-19 que el resto de pacientes pediátricos. En otro estudio retrospectivo de cuatro hospitales en una ciudad en Egipto[77], encuentran un porcentaje de ingresos en UCI similar (25,9%), aunque variable según los distintos grupos de edad, pero los adolescentes no son los más afectados (16% en menores de 5 años, 59% entre 5 y 10 años y 19% en mayores de 10 años). Precisaron VM un 41,7% de los pacientes ingresados en UCI. Un 5% de todos los pacientes hospitalizados (21 niños) fallecieron, cifra más elevada que en otras series en general, aunque existen publicaciones con tasas de mortalidad aún mayores como en un hospital de Nueva Deli (India) donde fallecieron 27 de los 100 niños ingresados por COVID-19[78]. Estas cifras de mortalidad y las tasas de ingreso en UCI de los estudios de EE.UU., India y Egipto[50,77,78] contrasta con los resultados previos, como ya se ha comentado, y con otras nuevas series publicadas. En un estudio retrospectivo en Wuhan (China), de 248 niños hospitalizados por COVID-19 entre enero y marzo de 2020, 4 (1,6%) pacientes requirieron ingreso en UCI, con una estancia media de 21 días en dicha unidad. Esta cohorte se comparó con una de niños ingresados por gripe entre agosto de 2019 y enero de 2020 y se objetivó mayor frecuencia de casos graves en los pacientes con gripe que en la cohorte de COVID-19 (el 9% de los pacientes con influenza A y el 5% de niños con influenza B, con una estancia media en UCI de 8 y 13 días respectivamente)[37]. En otro estudio en Ankara (Turquía) entre marzo y diciembre de 2020, un 1,6% de los 1219 niños hospitalizados por COVID-19 lo hicieron en la UCI (todos por SDRA), con una estancia media de 7 días. Cuatro pacientes fallecieron, de los cuales tres tenían enfermedades graves previas[35]. En un estudio poblacional en Sudáfrica[79] de los 2007 pacientes pediátricos hospitalizados entre enero y septiembre de 2020, ingresaron en UCI un 7,7% (13,7% de los menores de un año, 5,4% entre 1 y 5 años, 7,1% de 5 a 14 años y 4,6% los adolescentes). Necesitaron VM el 2,8% de los hospitalizados y fallecieron el 2,3%. Por último, en un estudio Suizo[45], recogen los datos de los pacientes menores de 18 años con diagnostico confirmado de SARS-CoV-2 atendidos en todos los hospitales de ese país entre marzo y octubre de 2020 (N:

678; 18,6% ingresados, 11% de ellos por causas distintas a la propia infección). Ingresan en UCI un 12,7%, la mitad de ellos precisó VM y 3 pacientes (2,4% de los ingresados) fallecieron. Las complicaciones más frecuentes fueron: dilatación coronaria, fallo renal (ambas en el 3,2% de los pacientes hospitalizados), convulsiones, elevación de las enzimas cardiacas, shock hipotensivo, vasculitis (todas en el 2,4%) y tromboembolismo, encefalopatía, polirradiculoneuritis y miopatía (en el 0,8%). En definitiva, en niños hospitalizados por COVID-19, se ha encontrado una frecuencia muy variable de enfermedad grave definida por necesidad de ingreso en UCI (desde el 1,6% en China o Turquía[35,37] hasta el 31% en una población de adolescentes de EE.UU.[50]) en probable relación con la alta heterogeneidad de las muestras. Teniendo en cuenta a la población de todos los estudios encontrados que evalúan esta variable, excluyendo el estadounidense que sólo analiza adolescentes[50] y los estudios centrados en SIM-PedS, precisaron ingreso en UCI un 11,6% del total de niños ingresados con COVID-19 (29 estudios, 7582 pacientes).

El riesgo de ingreso en UCI se ha valorado con análisis multivariante en tres estudios. Götzinger *et al.*[11], en una cohorte retrospectiva europea (N= 582) describen como factores de riesgo la edad menor de un mes (ORa: 5,06 [IC 95: 1,72 a 14,87]), el sexo masculino (ORa: 2,12 [IC 95: 1,06 a 4,21]), la patología médica previa (ORa: 3, 27 [IC 95: 1,67 a 6,42]) y la presencia de datos de infección del tracto respiratorio inferior en la clínica de presentación (ORa: 10,46 [IC 95: 5,16 a 21,23]). En la cohorte de Swann *et al.*[5], encuentran asociación entre ingreso en UCI y edad menor de un mes (ORa: 3,21 [IC 95: 1,36 a 7,66]) o entre 10 y 14 años (ORa: 3,23 [IC 95: 1,55 a 6,99]) y a raza negra (ORa: 2,82 [IC 95: 1,41 a 5,57]). No encontraron mayor riesgo en relación con el género o la presencia de comorbilidades. Por último, en una cohorte retrospectiva en un hospital de Colorado[39] de 456 niños, ingresaron 66 niños sintomáticos (14,5%). De ellos, 11 (16,7%) requirieron ingreso en UCI, aunque la validez externa puede verse comprometida por el perfil de pacientes de la muestra: 35% tenían alguna comorbilidad, muchos de ellos más de una, sin contar la obesidad que estaba presente en el 45,5% de los ingresados; con un 16,7% de pacientes con obesidad mórbida. Encuentran como factores de riesgo de ingreso en UCI padecer apnea obstructiva de sueño (OR: 4,7 [IC 95: 1,0 a 20,8]) y tener un aumento de la proteína C reactiva (OR: 1,22 [IC 95: 1,03 a 1,43]). Se estimó que por cada aumento de una unidad en la proteína C reactiva la probabilidad de ingreso en UCI aumentaba en 1,2. Se asociaron diversos factores de riesgo a la necesidad de soporte respiratorio en el análisis multivariante: la edad menor de 3 meses (ORa: 4,6 [IC 95: 1,4 a 14,6]), algunas comorbilidades como el asma (ORa: 3,1 [IC 95: 1,4 a 6,9]) o las enfermedades gastrointestinales (ORa: 3,96 [IC 1,7 a 9]) y determinados síntomas: fiebre (ORa: 5,3 [IC 95: 2,2 a 12,5]) dificultad respiratoria (ORa: 15,7 [IC 95: 6,4 a 38,5]) y dolor abdominal (ORa: 3,9 [IC 95 1,4 a 11,1]). En un estudio multicéntrico con 127 pacientes atendidos en hospitales italianos, objetivaron que los síntomas gastrointestinales fueron más frecuentes en los pacientes graves o críticos con respecto a otras formas de presentación (50% y 24,3% de los pacientes respectivamente). Estos síntomas también se asociaron a presentar afectación cardiaca como complicación[19] .

En un estudio retrospectivo de 70 pacientes pediátricos ingresados en UCI en el estado de Nueva York[54], compararon los 21 (30%) niños que desarrollaron SDRA con los que no. No encontraron

diferencias en cuanto a comorbilidades ni ninguna otra variable demográfica o clínica salvo en la presencia de disnea como síntoma de presentación (90,5% de los niños con COVID-19 frente a 53,1% de los niños sin este diagnóstico; p= 0,03). En el otro artículo en pacientes de UCI[55], un estudio prospectivo multicéntrico con 79 niños ingresados en UCI por COVID-19, encontraron en el análisis multivariante que sólo la presencia de comorbilidades se asociaba a necesidad de ventilación mecánica invasiva (ORa: 5,5 [IC 95: 1,43 a 21,12]).

En definitiva, con los datos disponibles en marzo de 2021, el mayor factor de riesgo parecía la edad, con un riesgo entre 1 y 5 veces mayor para pacientes menores de un mes. Se habían descrito otros posibles factores de riesgo como la presencia de comorbilidad, el sexo masculino, la raza negra o la afectación de vías respiratorias bajas pero los resultados eran discordantes en los distintos estudios. En el estudio poblacional de Sudáfrica[79] incluido en la actualización de la búsqueda estudiaron factores relacionados con la mortalidad y encontraron que los niños menores de un año o mayores de 10 tenían riesgo aumentado con respecto a los de 1 a 4 años: ORa 4,9 (IC 95 1,3 a 15,8) para menores de 1 año, ORa 4,1 (IC 95 1,1 a 15,5) para 10-14 años y ORa 4,2 (IC 95: 1,1 a 16,4) para 15-17 años. También fueron factores de riesgo el sexo masculino (ORa 2,18 [IC 95: 1,1 a 4,4]), tener una o más enfermedades de base que no fueran de declaración obligatoria como, por ejemplo, la tuberculosis o el VIH (ORa 12,1 [IC 95: 4,2 a 34,9] y ser atendido en hospital público (ORa 5,1 [IC 95: 2,0 a 12,8]). En una revisión sistemática reciente se exploran las publicaciones (hasta julio de 2021) que analicen factores de mal pronóstico[49]. Seleccionan 56 estudios (22 cohortes, 9 de casos y controles y 25 series de casos) con un total de 79 104 pacientes. Encuentran asociación con diversas variables, aunque con resultados poco precisos y con calidad de evidencia baja o muy baja. En general, se asociaron con evolución a un pronóstico desfavorable: el sexo masculino, la presencia de enfermedades de base (enfermedades neurológicas, obesidad, cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica), la presencia de determinadas manifestaciones clínicas (SDRA, SIM-PedS, dificultad respiratoria o síntomas gastrointestinales) y la elevación de la PCR o del Dímero-D. El riesgo de muerte fue mayor para los pacientes con SIM-PedS (OR: 58; IC 95: 6,4 a 526,8) y para los que precisaron ingreso en UCI (OR: 12,6; IC 95: 3,4 a 46,7). Los niños con SDRA o daño renal agudo tuvieron más riesgo de ingresar en UCI y los niños con dificultad respiratoria de recibir soporte respiratorio. Posteriormente a la fecha de fin de búsqueda de esta revisión sistemática se han publicado otros estudios que también analizan posibles factores relacionados con evolución a enfermedad grave. Saleh *et al.* encuentran que la linfopenia y la elevación del dímero-D se relacionan con mala evolución (ORa: 3,1; IC 95: 1,9 a 7,8 y ORa: 2,5; IC 95: 1,6 a 9,3, respectivamente). Aunque no realizan análisis multivariable con los datos clínicos, detectan una importante diferencia estadísticamente significativa de la frecuencia de tos seca, hipoxia, taquipnea y shock en los pacientes graves frente a los no graves[77]. En el estudio de Nueva Deli previamente mencionado[78], en el análisis multivariable encontraron que la afectación de tres o más sistemas y la presencia de daño renal se relacionaba con mortalidad, aunque los resultados fueron muy poco precisos (ORa: 361,8; IC 95: 21,7 a 6622,4 y ORa: 11,7; IC 95: 1,27 a 107,3 respectivamente). Además, es posible que la validez externa sea limitada en relación con la

elevada tasa de mortalidad en dicho estudio (27% de los pacientes ingresados). En el estudio multicéntrico suizo[45], los niños que ingresaron en UCI, tuvieron mayor frecuencia de dolor abdominal y exantema que el resto de niños hospitalizados (33% vs 10%, p 0,03 en ambos) pero no detectaron que padecer una enfermedad de base supusiera un factor de riesgo.

Otra complicación descrita en adultos, es la aparición de un estado de hipercoagulabilidad con fenómenos trombóticos asociados. En niños, las complicaciones tromboembólicas se habían descrito en cinco estudios de los seleccionados hasta marzo 2021. En dos de ellos[60,63] (N= 302) especifican que no hubo ningún caso y en tres estudios[4,15,39] (N= 126) se describen cinco casos en total; tres con trombosis venosa profunda, uno con tromboembolismo pulmonar y otro con ambas complicaciones. Teniendo en cuenta sólo estos tres estudios la incidencia global de enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados por COVID-19 sería de 4%. Si se tienen en cuenta también los pacientes de los estudios donde se especifica que no hubo ningún caso (ambos sobre SIM-PedS), la incidencia bajaría a 1,2%. En una RS sobre este problema en niños se incluyen 14 publicaciones. De ellas, 12 de son reportes de casos aislados (19 pacientes en total, 4 de ellos con tromboembolismo pulmonar)[80]. Las otras dos publicaciones incluidas en la RS son estudios multicéntricos sobre aspectos concretos de la COVID-19; uno de ellos es un estudio internacional sobre accidentes cerebrovasculares (presente en 8 (2,4%) de los 337 pacientes) y el otro un estudio en EE.UU. sobre pacientes con SIM-PedS (8 (4,3%) de 186 pacientes con trombosis venosa profunda). En un estudio multicéntrico español no incluido en esta RS, se recogen todos los casos con fenómenos trombóticos confirmados radiológicamente en las 3 semanas posteriores al diagnóstico de COVID-19 en los 537 pacientes menores de 18 años atendidos en hospitales incluidos en la base de datos EPICO-AEP (68,5% ingresados, 10,5% en UCI, 8,8% con SIM-PedS). Cuatro pacientes (0,7% del total, 1,1% de los pacientes hospitalizados) presentaron algún fenómeno trombótico, uno de ellos con embolismo pulmonar. Sólo uno de los pacientes no tenía factores de riesgo añadidos para el desarrollo de esta complicación; dos pacientes eran portadores de catéter venoso central y en otra se detectó un anticoagulante lúpico positivo[81]. Chima y colaboradores exploran en la base de datos internacional TriNetX la incidencia de embolismo pulmonar en pacientes menores de 18 años con COVID-19. De los 24 723 pacientes con estas características (2,8% hospitalizados), 8 (0,03% del total, 1,2% de los ingresados) habían sido diagnosticados de tromboembolismo pulmonar. El 62,5% presentaban algún factor de riesgo potencial añadido, tres (37,5%) recibieron asistencia en UCI y ninguno falleció[82].

En cuanto a las complicaciones neurológicas graves de la COVID-19 como encefalitis o estatus epiléptico aparecen sólo en algunas de las series y son descritas como casos aislados. En una RS[83] sobre posibles manifestaciones neurológicas de la COVID-19 encuentran una incidencia de convulsiones, extrapolada de 7 estudios sobre COVID-19 grave, del 3,1% (IC 95: 1,8 a 5,4; I^2: 27%) y una frecuencia de encefalopatía de 12,6% (cinco estudios sobre COVID-19 grave; IC 95: 8,7 a 17,9; I^2: 59%). Se han seleccionado además dos estudios observacionales nacionales publicados posteriormente a esta RS: uno retrospectivo de EE.UU[84] y otro prospectivo del RU[85]. En la publicación estadounidense, se estudia la afectación neurológica en la muestra de los 1695

pacientes menores de 21 años con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 o diagnóstico de SIM-PedS declarados a los CDC de EE.UU. hasta diciembre de 2020[84]. Presentaban afectación neurológica el 22%, de los cuales, el 22%, a su vez tenía alguna enfermedad neurológica de base previa (frente al 8% de los sujetos que no desarrollaron clínica neurológica). Un 2,5% presentó sintomatología neurológica grave (0,9% encefalopatía, 0,7% accidente isquémico o hemorrágico, 0,5% infección aguda del sistema nervioso central/encefalomielitis diseminada aguda, 0,2% edema cerebral fulminante y 0,2% síndrome de Guillain-Barré). En el estudio del RU recogen mediante encuestas en línea datos de pacientes pediátricos ingresados entre febrero de 2020 y abril de 2021 por COVID-19 o SIM-PedS y que hubieran sido valorados por neurólogos pediátricos[86]. Se describen 52 casos (27 con COVID-19 y 25 con SIM-PedS) sobre una muestra total de 1334 pacientes (prevalencia estimada 3,8% [IC 95: 2,9 a 5,0]). Un 19,2% tenía patología neurológica previa (30% en el grupo COVID-19 y 8% en el grupo SIM-PedS). En los pacientes con COVID-19, 7 tuvieron estatus epiléptico, 5 encefalitis, 5 síndrome de Guillain-Barré, 3 síndromes desmielinizantes agudos, 2 corea, 2 psicosis, 2 encefalopatía aislada y 1 accidente isquémico transitorio. Entre los pacientes con SIM-PedS, varios tuvieron más de una manifestación neurológica; 22 pacientes tuvieron encefalopatía, 10 afectación del sistema nervioso central, 9 alteración del comportamiento y 6 alucinaciones.

La mortalidad global, se ha estimado teniendo en cuenta el total de muertes descritas en los estudios seleccionados en relación al total de pacientes pediátricos hospitalizados (22 estudios, 34 de 7564 pacientes). Supondría una incidencia acumulada de 449 por cada 100 000 niños hospitalizados por COVID-19 y de 405 por 100 000 si se excluyen los dos estudios que incluyen sólo pacientes de UCI (20 estudios, 30 de 7415 pacientes). Estos datos son difícilmente comparables con los datos poblacionales por dos motivos, el primero es que se refiere exclusivamente a pacientes ingresados por COVID-19 y el segundo que la ventana temporal es incierta por las diferencias en este aspecto entre los distintos estudios incluidos. Aunque no en todas las series se describen las características de los pacientes fallecidos, la gran mayoría padecía enfermedades de base o comorbilidades graves, principalmente enfermedades hemato/oncológicas en estadios avanzados. En contraposición a estos datos, que incluyen sólo pacientes hospitalizados, en una RS con MA publicada posteriormente a la fecha final de la búsqueda de la presente revisión[87], la mortalidad fue de 280 por cada 100 000 pacientes, aunque el dato es poco preciso (IC 95: 190 a 390). Esta RS incluye 77 estudios (N= 11 671; rango de tamaños muestrales de 6 a 3836, seis estudios con N<10) en los que el 21% de los pacientes incluidos eran asintomáticos y 3,3% casos graves. La cifra de mortalidad encontrada en esta RS[87] es más del doble que la descrita en un estudio poblacional prospectivo en Italia[48], un entorno similar al de España en cuanto a características socio sanitarias y a la evolución de la pandemia, Se incluyeron 3836 pacientes (20,4% de asintomáticos, 13,3% de hospitalizados, 2,3% de casos graves o críticos, 5,4% con comorbilidades previas) de los que fallecieron cuatro (104 por cada 100 000 pacientes). En contraposición a la menor mortalidad global en la serie, la mortalidad del estudio poblacional italiano[48] con respecto a los pacientes hospitalizados (N= 511) es considerablemente mayor que la encontrada con los datos agrupados de los estudios incluidos

en nuestra revisión (783 por cada 100 000 niños ingresados por COVID-19). Al igual que en la mayor parte del resto de publicaciones, los autores describen que no estaba claro que la COVID-19 fuera un precipitante claro del fallecimiento en todos los pacientes, si no que la causa de la muerte fue un agravamiento de su enfermedad crónica de base. En otro estudio poblacional en Grecia (añadido tras la revisión externa por expertos del presente documento), se recogen todos los niños con RT-PCR positiva desde el primer caso pediátrico notificado (26 de febrero 2020) hasta el 30 de junio del 2020. De los 203 pacientes incluidos, 24 fueron hospitalizados, sólo uno en UCI y ninguno falleció[20]. Un estudio retrospectivo de EE.UU. analiza 112 pacientes pediátricos fallecidos con COVID-19 (15% con SIM-PedS)[88]. El 65% de estas muertes se atribuyó directamente a la COVID-19 y en 28% fue un factor contribuyente. El 71,6% fueron varones y hubo un predominio de pacientes hispanos (46%) y negros (28%). El 86% tenía al menos una enfermedad subyacente previa: 42% obesidad, 33% neurológica, 31% respiratorio (93,5% de ellos, asma), 18% cardiovascular, 19% gastrointestinal (85,7% portadores de gastrostomía), 12% hemato-oncológicos, 11% en tratamiento inmunosupresor. Dos tercios tenían dos o más de estas comorbilidades y un 22% cinco o más.

Otra posible complicación es la persistencia de los síntomas de la COVID-19 más allá del mes desde su inicio y que pueden durar incluso más de tres meses. En adultos se ha descrito este cuadro hasta en el 27% de pacientes ambulatorios y el espectro de síntomas es amplio. Los más frecuentes son el dolor torácico, la disnea, la ansiedad y el dolor abdominal[89]. En la búsqueda inicial para responder a esta pregunta en la presente revisión no encontramos estudios que analizaran esta complicación de forma específica en la edad pediátrica ni publicaciones con tiempo de seguimiento suficiente para extrapolar datos sobre persistencia de síntomas a largo plazo. Posteriormente se publicaron cinco casos[90] (cuatro niñas y un niño de entre 9 y 15 años) sin comorbilidades previas, salvo una niña asmática, que habían presentado síntomas persistentes. La fatiga, disnea y palpitaciones o dolor torácico se dieron en los cinco pacientes y cefaleas, dificultad para concentrarse, debilidad muscular y mareos en cuatro. Tres pacientes experimentaron dolor abdominal, pérdida de memoria, depresión, exantemas y dolor muscular. Dos pacientes refirieron alteraciones del sueño, dolores articulares, diarrea o vómitos y en un caso persistió la anosmia/ disgeusia y pérdida de apetito. En la evaluación entre 6,5 y 8 meses tras la infección aguda habían presentado mejoría, pero ninguno se había incorporado por completo al colegio por persistencia de fatiga (a diario en cuatro niños y con días buenos y malos en el otro). En la publicación en la que se describen estos cinco casos se exponen también los resultados de una RS de la literatura sobre la posible persistencia de síntomas por COVID-19 en niños, pero los autores tampoco encuentran estudios en este sentido. Posteriormente (hasta octubre de 2021), ha habido varias publicaciones sobre esta posible complicación, todas ellas con alto riesgo de sesgos. En un estudio unicéntrico en Roma (Italia) se realizaron encuestas a 123 niños con COVID-19 confirmada (25,6% asintomáticos al diagnóstico, 4,3% hospitalizados, 2,3% en UCI). Las entrevistas se realizaron a los 162 días de media tras el diagnóstico inicial (desviación estándar [DE]: 113). En ese momento, tenían uno o dos síntomas el 35,7% y tres o más el 22,5%. Los síntomas más frecuentemente reportados fueron el insomnio (18,6%), los

síntomas respiratorios (18,6%), la fatiga (10,8%), la dificultad para concentrarse (10,1%) y el dolor muscular (10,1%) o articular (6,9%). De los 30 niños entrevistados entre 60 y 120 días tras el diagnóstico inicial, 2/3 tenían al menos un síntoma y de los 68 entrevistados pasados 120 días o más, el 51,4%[91]. Osmanov publica un estudio de encuestas telefónicas a 518 pacientes menores de 18 años (edad media 10,4 años) que habían estado ingresados por COVID-19, un 2,7% de ellos en UCI. Consideraron síntomas persistentes aquellos con duración mayor de 5 meses. El 24,7% de los padres reportaron al menos un síntoma persistente. Los más frecuentes fueron la fatiga (10,6%), los problemas para dormir (7,2%), las alteraciones sensitivas (6,2%), especialmente del olfato (4,7%), los síntomas gastrointestinales (4,4%), la cefalea (3,5%) y los síntomas respiratorios (2,5%). En el análisis multivariable, se asoció con síntomas persistentes la edad (a mayor edad, más riesgo) y la presencia de enfermedades alérgicas[92]. En otro estudio de un hospital en Irán, se realizaron entrevistas telefónicas a los padres de pacientes de 6 a 17 años tres meses después de haber tenido un COVID-19 confirmado en un servicio de urgencias. Se incluyeron 58 pacientes de los que 44,8% referían algún síntoma persistente, en su gran mayoría leves: fatiga 21%, dificultad respiratoria 12%, intolerancia al ejercicio 12%, debilidad 10%, tos 7%, dificultades para dormir 5%, dolor muscular 5%, dolor articular 5%, cefalea 5%, expectoración 5%. La edad (algo mayor en el grupo con síntomas persistentes), las mialgias al diagnóstico y el ingreso en UCI se asociaron estadísticamente con la aparición de COVID persistente[93]. Leftin *et al.* describen su experiencia en 29 pacientes (edad media 13,1 años. Rango 4 a 19) derivados a una consulta especializada de Filadelfia (EE.UU.) por síntomas respiratorios persistentes tras al menos 6 semanas del cuadro agudo de COVID-19. Más de la mitad tenía sobrepeso (24,1%) u obesidad (37,9%), el 37% tenían diagnóstico de asma y 14% habían sido atendidos en la consulta de neumología ya antes de padecer la COVID-19. Cuatro pacientes (13,8%) habían requerido ingreso por la enfermedad aguda y otro más por SIM-PedS. Entre los síntomas persistentes, destacaba la disnea (96,6% de los pacientes) la tos (51,7%) y la intolerancia al ejercicio (48,3%). En la mayoría eran normales la exploración física (menos en dos pacientes que tenían disminución del murmullo vesicular y sibilancias intermitentes), la espirometría y el test de difusión pulmonar (salvo tres pacientes que tuvieron espirometrías obstructivas). De los nueve pacientes a los que se realizó test de la marcha de los 6 minutos, 6 presentaron intolerancia al ejercicio con taquicardia para su edad (rango de frecuencia cardiaca: 120 a 213 latidos por minuto). La radiografía de tórax sólo estaba alterada en un paciente y el estudio cardiológico fue normal en los 15 pacientes en los que se realizó[94]. En una consulta de seguimiento en un hospital de Australia, se evaluaron pacientes con síntomas leves (64%) o asintomáticos (36%) por COVID-19 3 a 6 meses después del diagnóstico. De 151 pacientes, 12 (7,9%) presentaban síntomas persistentes; los más frecuentes fueron la tos postviral (50%) y la fatiga (25%)[95].

2.4.3. Conclusión/ resumen

El 11,6% de los niños ingresados por COVID-19 precisan ingreso en cuidados intensivos por alguna complicación y de ellos, algo menos de un tercio necesitan ventilación mecánica invasiva

o drogas vasoactivas. Una de las complicaciones más estudiadas en pediatría ha sido el SIM-PedS, que es un cuadro clínico similar a la EK, aunque cursa en general con mayor componente de sintomatología digestiva y de hipotensión o shock (en relación con miocarditis y disfunción ventricular). Se ha descrito en el 11-12% de los pacientes ingresados y en el 34% de los ingresados en UCI. El SDRA aparece en 4 de cada 100 niños ingresados por COVID-19 y en el 28% de los ingresados en UCI. La enfermedad tromboembólica afecta aproximadamente al 1% de pacientes pediátricos ingresados por COVID y en más de 2/3 se da en pacientes con factores de riesgo conocidos para esta complicación.

Las complicaciones neurológicas graves aparecen en 2,5-5% de los pacientes pediátricos ingresados por COVID-19 (1/5 de ellos con enfermedades neurológicas previas). Las más frecuentes son la encefalitis, los accidentes cerebrovasculares y el Síndrome de Guillain Barré. Otras complicaciones sólo han sido descritas de forma anecdótica. La mortalidad fue de 405 por cada 100 000 niños hospitalizados por COVID-19 y en estudios que incluyen también pacientes no hospitalizados, se han descrito cifras variables (entre 104 y 280 por cada 100 000 pacientes). Los fallecimientos se dan casi siempre en pacientes con enfermedades de base graves y avanzadas, principalmente onco-hematológicas. No hay calidad de evidencia suficiente para establecer factores de riesgo de complicaciones o muerte, aunque la edad menor de uno-tres meses, las comorbilidades (principalmente la obesidad) y la disnea o dificultad respiratoria como síntoma de presentación al ingreso son los que más peso podrían tener como potenciales factores de riesgo para ingreso en UCI. Entre los parámetros analíticos destaca la elevación de la proteína C reactiva o del dímero D y la linfopenia. Se han publicado casos pediátricos con síntomas persistentes meses tras la enfermedad aguda (dolor torácico, disnea, fatiga, tos, síntomas digestivos, dolores óseos o musculares, síntomas neuropsicológicos). No se han encontrado datos sobre otras posibles complicaciones o secuelas a largo plazo de la COVID-19 en pacientes pediátricos.

2.5. ¿Cuál es la clínica neonatal tras la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19?

2.5.1. Descripción de los artículos seleccionados

Para responder a esta pregunta se incluyeron los artículos que describieran específicamente variables clínicas en individuos menores de un mes con infección por SARS-CoV-2 confirmada microbiológicamente (resumen de los estudios en las tablas A2.5.1, A2.5.2). Se han analizado también por separado publicaciones que incluyeran resultados de los recién nacidos (RN) de madres con infección por SARS-CoV-2 confirmada durante la gestación con el fin de evaluar el posible efecto de la COVID-19 materna sobre el RN. Dada la escasez de datos neonatales, no se han excluido RS que contuvieran entre los estudios seleccionados casos aislados o series de menos de 10 casos (lo cual era un criterio de exclusión general en el resto de las preguntas sobre clínica).

En cuanto a los resultados de salud de los RN hijos de madres con infección confirmada por SARS-CoV-2 durante la gestación, se seleccionó una RS[96] con 11 432 gestantes infectadas y un estudio retrospectivo español posterior con datos de 503 RN[97]. La RS incluye 77 estudios realizados en diversos países de Europa, América y Asia con una representación predominante de los EE. UU. (26) y China (21). La calidad, evaluada mediante una escala para estudios de prevalencia[98], fue baja en 33 de los estudios y media en 44. La información más relevante de esta RS para responder a la pregunta clínica de este apartado procede de un único estudio prospectivo en Reino Unido que incluye a 1112 gestantes; 427 de ellas con COVID-19[99]. Posteriormente, con la actualización de la búsqueda hasta octubre de 2021, se han incluido dos nuevos estudios, un estudio poblacional sueco[100] y una cohorte prospectiva internacional[101]. En cuanto a la afectación de neonatos con COVID-19 confirmada, se ha seleccionado una única RS[102] que incluye 176 casos procedentes de 74 publicaciones de calidad media-baja. Casi la mitad de estos artículos (34) son reportes de casos aislados y sólo seis tienen N mayores de cinco (dos estudios con seis casos y uno con 7, 12 y 19 casos).

2.5.2. Resultados

En la RS sobre gestantes[96], se describe una tasa de COVID-19 en las madres del 10% (IC 95: 7 a 14) aunque hubo diferencias entre los estudios con cribado universal a las gestantes (18 estudios, tasa 7%; IC 95: 4 a 10) y aquellos en los que se testaba sólo a las mujeres sintomáticas (8 estudios, tasa 18%; IC 95: 10 a 28). La tasa de parto pretérmino (<37 semanas) en gestantes con COVID-19 fue del 17% (386/1872, 30 estudios. IC 95: 13 a 21) con el triple de riesgo de que ocurriera con respecto a las gestantes sin infección confirmada (dos estudios, 339 mujeres, razón de probabilidades OR: 3 [IC 95: 1,15 a 7,85]). No se encontraron diferencias en cuanto a muerte fetal o neonatal, distrés fetal ni en la tasa de RN con test de Apgar alterado a los 5 minutos. Sí se observó que los RN de madres COVID-19 tuvieron mayor riesgo de ingresar en neonatología (un estudio, 1121 madres, OR: 3,13 [IC 95: 2,05 a 4,79]). No se especifica el motivo de ingreso, que podría tener relación con la necesidad de mantener ingresada a la madre más que con verdadera patología neonatal, ya que no se aportan datos de la afectación clínica de los RN. Este último dato sí queda reflejado en un estudio reciente de un grupo de trabajo de la Sociedad Española de Neonatología[97] que publica datos de 503 RN de 497 madres con COVID-19 en un contexto de cribado universal de COVID-19 a las gestantes que ingresaban en un centro hospitalario. Se realizó cesárea en el 33%; la mitad de ellas fueron urgentes y el 76% por causa obstétrica. La COVID-19 materna fue la causa de la cesárea en el 23,8%. De los 503 RN precisaron ingreso 197 (39,2%). Menos de la mitad (97; 49,2% del total de ingresos) fueron hospitalizados por presentar algún tipo de sintomatología incluida la prematuridad. Esta última ocurrió en un 15,7% del total de la muestra (el doble de la tasa descrita en España en 2018, que era de 7,5%). Se realizó RT-PCR a los RN en las primeras 12 horas tras el parto y fue positiva en 14 RN (2,8%) aunque cuando se repitió la muestra a las 24-48 h fue negativa en 12 de ellos. Los dos RN con RT-PCR positiva mantenida se mantuvieron asintomáticos. De los 455 RN que tuvieron una primera RT-PCR negativa, se repitió el test a 144 RN a las 24-48h: cuatro fueron

positivos. De ellos, sólo uno, que estaba ingresado por prematuridad, presentó síntomas (distrés respiratorio transitorio). En un estudio poblacional sueco analizan los datos de 88 159 RN entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de junio de 2021[100]. De ellos, 2323 (2,6%) nacieron de madres con COVID-19 confirmado y 22 de ellos (0,9%) tuvieron test positivo frente al 0,3% de los RN de madres sin test positivo. Los RN de madre positiva comparados con una cohorte pareada de 9275 RN de mujeres sin test positivo precisaron más ingreso en UCI neonatal (11,7% vs 8,4%; OR: 1,47; IC 95: 1,26 a 1,70), y ventilación mecánica (1,6% vs 0,5%; OR: 3,51; IC 95: 1,85 a 6,65) y presentaron más hipertensión pulmonar persistente (0,3% vs 0,1%; OR: 3,0; IC 95: 1,04 a 8,65). También tuvieron mayor mortalidad (0,3% vs 0,12%) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (OR 2,55; IC 95: 0,99 a 6,57). En una cohorte internacional prospectiva se compararon los resultados de 706 embarazadas con un test positivo para COVID-19 con una muestra de mujeres negativas (las dos siguientes embarazadas fueron los controles para cada caso) entre marzo y noviembre de 2020[101]. Se encontró mayor riesgo para parto pretérmino (RR: 1,59; IC 95: 1,3 a 1,9) e índice de morbilidad neonatal grave (RR 2,66; IC 95: 1,69 a 4,18). Se realizó RT-PCR al 57% de los RN de madres con COVID-19 y el 13% resultaron positivos. Se encontró relación entre este hecho y el parto por cesárea (RR: 2,15; IC 95: 1,18 a 3,91), pero no con la lactancia materna exclusiva (RR: 1,10; IC 95: 0,66 a 1,85).

En la RS sobre RN[102] se analizan los datos de 176 RN (62,4% varones) con infección confirmada por RT-PCR o serología (inmunoglobulina M). Todos los pacientes tuvieron al menos una RT-PCR positiva salvo 2 que fueron diagnosticados por serología. Los estudios seleccionados son en su mayoría casos clínicos aislados y de baja calidad. Existe un alto riesgo de sesgo de publicación por la tendencia a publicar casos sintomáticos en este tipo de artículos. Así, el 55,1% de los RN incluidos en esta RS presentaron síntomas, en contraste con otras publicaciones con tasas de neonatos sintomáticos mucho menores (ver apartado 5.2 del capítulo de prevención). Los más frecuentemente descritos fueron los respiratorios (52,5%; rinitis, taquipnea o tiraje, con ningún caso de SDRA neonatal) y la fiebre (44,3%). Los síntomas gastrointestinales (36%) consistieron en dificultades para la alimentación, vómitos o diarrea y los neurológicos (18,6%) en hipertonía/ irritabilidad, hipotonía/ letargia o apnea. Un 10,3% presentaron taquicardia o hipotensión y un 9,2% otros síntomas como hipotermia, exantema o conjuntivitis. Ingresaron en la UCI neonatal 67 RN (38,6%) de los que 30 fueron prematuros. Permanecieron una mediana de 8 días ingresados en dicha unidad (rango 1 a 69). Fallecieron 3 neonatos (1,7%) por razones aparentemente no relacionadas con COVID-19.

2.5.3. Conclusiones

Se ha evidenciado un aumento de las cesáreas y de prematuridad (<37 semanas de gestación) en los partos de gestantes con COVID-19 aunque no queda claro si el aumento de la prematuridad es por parto espontáneo o si se han realizado más inducciones o cesáreas programadas antes de la semana 37 de gestación en madres afectas de COVID-19 con el fin de evitar riesgos para la madre o el RN. Los hijos de gestantes COVID-19 tienen mayor riesgo de ingresar en UCI y mayor morbilidad, aunque no se ha demostrado un aumento de la mortalidad

neonatal. Se ha encontrado relación entre el parto por cesárea y el riesgo de test positivo en el RN de las gestantes COVID-19 pero no con la lactancia materna exclusiva. En los estudios encontrados sobre riesgos perinatales, no se ha realizado análisis mulitivariable ni ajuste por posibles factores de confusión por lo que todos estos resultados deben ser valorados con cautela. Con los datos disponibles las infecciones asintomáticas en el periodo neonatal son más frecuentes que las infecciones con síntomas. En los RN con COVID-19 confirmada que desarrollan síntomas, estos suelen ser leves. Los más frecuentemente descritos son los síntomas respiratorios (taquipnea o rinitis), la fiebre y las dificultades para la alimentación.

Bibliografía

1. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. J Pediatr. 2020;223:14–9.
2. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. J Pediatr. 2020;223:199--203.e1.
3. Pereira M, Litvinov N, Farhat SCL, Eisencraft AP, Gibelli MABC, Carvalho WB de, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. Clinics (Sao Paulo) [Internet]. 2020;75:e2209. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32844958
4. Storch de Gracia P, Leoz-Gordillo I, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada-Pellitero S, et al. Espectro clínico y factores de riesgo de enfermedad complicada en niños ingresados con infección por SARS-CoV-2. An Pediatría. 2020;93:323–33.
5. Swann O, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. BMJ. 2020;370:m3249.
6. Valente P, Iarossi G, Federici M, Petroni S, Palma P, Cotugno N, et al. Ocular manifestations and viral shedding in tears of pediatric patients with coronavirus disease 2019: a preliminary report. J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2020;24:212–5.
7. Wang Y, Zhu F, Wang C, Wu J, Liu J, Chen X, et al. Children Hospitalized With Severe COVID-19 in Wuhan. Pediatr Infect Dis J. 2020;39:e91–4.
8. Yonker L, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P, et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. J Pediatr. 2020;227:45-52.e5.
9. Zhu L, Wang J, Huang R, Liu L, Zhao H, Wu C, et al. Clinical characteristics of a case series of children with coronavirus disease 2019. Pediatr Pulmonol. 2020;55:1430–2.
10. Gaborieau L, Delestrain C, Bensaid P, Vizeneux A, Blanc P, Garraffo A, et al. Epidemiology and clinical presentation of children hospitalized with SARS-CoV-2 infection in suburbs of paris. J Clin Med. 2020;9:1–10.
11. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspa M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Heal. 2020;4:653–61.
12. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:1081–8.
13. Korkmaz MF, Türe E, Dorum BA, Kılıç ZB. The Epidemiological and Clinical Characteristics of 81 Children with COVID-19 in a Pandemic Hospital in Turkey: an Observational Cohort Study. J Korean Med Sci. 2020;35:e236.
14. Ma N, Li P, Wang X, Yu Y, Tan X, Chen P, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Ophthalmol. 2020;138:1079.
15. Nathan N, Prevost B, Sileo C, Richard N, Berdah L, Thouvenin G, et al. The Wide Spectrum of COVID-19 Clinical Presentation in Children. J Clin Med [Internet]. 2020;9:2950. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/9/9/2950
16. Otto WR, Geoghegan S, Posch LC, Bell LM, Coffin SE, Sammons JS, et al. The Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in a Pediatric Healthcare Network in the United States. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9:523–9.
17. Paz Alvarez L, Peralta Campos Y, Cabrera Hernández M, Figueroa Pérez E, Reyes Rivadulla C. Enfermedad por la COVID-19 en pacientes pediátricos de Pinar del Río. Rev

Ciencias Médicas. 2020;24:e4509.

18. Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian Pediatr. 2020;57:820–6.

19. Giacomet V, Barcellini L, Stracuzzi M, Longoni E, Folgori L, Leone A, et al. Gastrointestinal symptoms in severe covid-19 children. Pediatr Infect Dis J. 2020;39:E317–20.

20. Maltezou H, Magaziotou I, Dedoukou X, Eleftheriou E, Raftopoulos V, Michos A, et al. Children and Adolescents with SARS-CoV-2 Infection: Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads. Pediatr Infect Dis J. 2020;39:E388–92.

21. Gimeno Díaz de Atauri A, Fernández Rodríguez MM. Clínica de COVID-19 en Pediatría: en general leve y similar a otros cuadros virales comunes. 2021;17:4. Evid Pediatr. 2021;17:4.

22. King JA, Whitten TA, Bakal JA, McAlister FA. Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta. Can Med Assoc J. 2021;193:E1–9.

23. Bolia R, Dhanesh Goel A, Badkur M, Jain V. Gastrointestinal Manifestations of Pediatric Coronavirus Disease and Their Relationship with a Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-analysis. J Trop Pediatr. 2021;67.

24. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. Arch Dis Child. 2021;106:802–7.

25. Duarte-Salles T, Vizcaya D, Pistillo A, Casajust P, Sena AG, Hui Lai LY, et al. Thirty-day outcomes of children and adolescents with COVID-19: An international experience. Pediatrics. 2021;148.

26. Musa OAHAH, Chivese T, Bansal D, Abdulmajeed J, Ameen O, Islam N, et al. Prevalence and determinants of symptomatic COVID-19 infection among children and adolescents in Qatar: a cross-sectional analysis of 11 445 individuals. Epidemiol Infect [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 26];149:e193. Available from: /pmc/articles/PMC8387684/

27. Snowden J, Patwardhan A. Association Between Age and Ethnicity with Pediatric Clinical Outcomes in COVID-2019. Glob Pediatr Heal [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 1];8. Available from: /pmc/articles/PMC8361541/

28. Fleitas PE, Paz JA, Simoy MI, Vargas C, Cimino RO, Krolewiecki AJ, et al. Clinical diagnosis of covid-19. A multivariate logistic regression analysis of symptoms of covid-19 at presentation. Germs. 2021;11:221–37.

29. Almuzaini Y, Alsohime F, Subaie S, Temsah M, Alsofayan Y, Alamri F, et al. Clinical profiles associated with SARS-CoV-2 infection and complications from coronavirus disease-2019 in children from a national registry in Saudi Arabia. Ann Thorac Med. 2021;16:280–6.

30. Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Pérez-Olmeda M, Hernán MA, Oteo-Iglesias J, Fernández de Larrea N, et al. ENE-COVID nationwide serosurvey served to characterize asymptomatic infections and to develop a symptom-based risk score to predict COVID-19. J Clin Epidemiol. 2021;139:240–54.

31. ISARIC Clinical Characterisation. COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: results from the ISARIC prospective multinational observational study. Infection. 2021;49:889–905.

32. Koloskova OK, Kramarov SO, Bilous TM, Ivanova LA, Kaminska TM, Nezgoda II, et al. Peculiarities of the course of coronavirus infection COVID-19 in children of Ukraine. ACTUAL INFECTOLOGY. 2021;9:10–8.

33. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, Ibrahem RA, Khalil FO, Abdelgawad AS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics.

34. Ng DCE, Tan KK, Chin L, Ali MM, Lee ML, Mahmood FM, et al. Clinical and epidemiological characteristics of children with COVID-19 in Negeri Sembilan, Malaysia.

Int J Infect Dis. 2021;108:347–52.

35. Soysal A, Gönüllü E, Arslan H, Kibar BS, Pop S, Yurttaş GN, et al. Comparison of clinical and laboratory features and treatment options of 237 symptomatic and asymptomatic children infected with SARS-CoV-2 in the early phase of the COVID-19 pandemic in Turkey. Jpn J Infect Dis. 2021;74:273–9.

36. Ennab F, ElSaban M, Khalaf E, Tabatabaei H, Khamis AH, Devi BR, et al. Clinical Characteristics of Children With COVID-19 in the United Arab Emirates: Cross-sectional Multicenter Study. JMIR Pediatr Parent. 2021;4:e29049.

37. Liu X, Li W, Zhang B, Guo Y, Hu Z, Peng C, et al. Comparative study of hospitalized children with acute respiratory distress syndrome caused by SARS-CoV-2 and influenza virus. BMC Infect Dis. 2021;21.

38. Gavriliu L-C, Murariu C, Potop V, Spătaru R. Characteristics of the pediatric patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection in a Romanian children's hospital: a retrospective study.

39. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. Pediatr Infect Dis J. 2021;40:e137–45.

40. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020;145:e20200702.

41. Paret M, Lalani K, Hedari C, Jaffer A, Narayanan N, Noor A, et al. SARS-CoV-2 among infants <90 days of age admitted for serious bacterial infection evaluation. Pediatrics. 2021;148.

42. Blázquez-Gamero D, Epalza C, Cadenas JAA, Gero LC, Calvo C, Rodríguez-Molino P, et al. Fever without source as the first manifestation of SARS-CoV-2 infection in infants less than 90 days old. Eur J Pediatr. 2021;180:2099–106.

43. Venn A, Schmidt J, Mullan P. Pediatric croup with COVID-19. Am J Emerg Med. 2021;43:287.e1-287.e3.

44. Hamid MAB, Tariq S. A Unique Set of Symptoms in the Background of SARS-CoV-2 Infection. Cureus. 2021;13:e14244.

45. Uka A, Buettcher M, Bernhard-Stirnemann S, Fougère Y, Moussaoui D, Kottanattu L, et al. Factors associated with hospital and intensive care admission in paediatric SARS-CoV-2 infection: a prospective nationwide observational cohort study. Eur J Pediatr. 2021;

46. Duque MP, Lucaccioni H, Costa C, Marques R, Antunes D, Hansen L, et al. COVID-19 symptoms: a case–control study, Portugal, March–April 2020. Epidemiol Infect. 2021;149:e54.

47. Paquette D, Bell C, Roy M, Whitmore L, Currie A, Archibald C, et al. Laboratory-confirmed COVID-19 in children and youth in Canada, January 15-April 27, 2020. Can Commun Dis Rep. 2020;46:121–4.

48. Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM, Andrianou X, et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. Pediatrics. 2020;146:e2020009399.

49. Shi Q, Wang Z, Liu J, Wang X, Zhou Q, Li Q, et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021;41:101155.

50. Havers FP, Whitaker M, Self JL, Chai SJ, Kirley PD, Alden NB, et al. Hospitalization of Adolescents Aged 12–17 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 States, March 1, 2020–April 24, 2021. Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 8];70:851. Available from: /pmc/articles/PMC8191866/

51. Ren G-LL, Wang X-FF, Xu J, Li J, Meng Q, Xie G-QQ, et al. Comparison of acute pneumonia caused by SARS-COV-2 and other respiratory viruses in children: a retrospective multi-center cohort study during COVID-19 outbreak. Mil Med Res. 2021;8:13.

52. Rivero-Martín MJ, Prieto-Martínez S, García-Solano M, Montilla-Pérez M, Tena-Martín E, Ballesteros-García MM. Resultados de la aplicación de una escala de alerta clínica precoz en pediatría como plan de mejora de calidad asistencial. Rev Calid Asist. 2016;31:11–9.

53. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt Garcia G, Gómez >Cortés B, Tagarro A, et al. [Spanish consensus document on diagnosis, stabilisation and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS)]. An Pediatr (Barc). 2021;94:116.e1-116.e11.

54. Derespina KR, Kaushik S, Plichta A, Conway EE, Bercow A, Choi J, et al. Clinical Manifestations and Outcomes of Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 in New York City. J Pediatr. 2020;226:55-63.e2.

55. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR Dos, Lanziotti VS, de Castro REV, de Souza DC, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. J Pediatr (Rio J). 2020;96:582–92.

56. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:1074–80.

57. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. Ann Intensive Care. 2020;10:69.

58. Mamishi S, Movahedi Z, Mohammadi M, Ziaee V, Khodabandeh M, Abdolsalehi MR, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran. Epidemiol Infect. 2020;148:e196.

59. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. Clin Infect Dis. 2020;32710613-undefined.

60. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. Ann Rheum Dis. 2020;79:999–1006.

61. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. Int J Infect Dis. 2020;100:75–81.

62. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ. 2020;369:m2094.

63. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. Circulation. 2021;143:21–32.

64. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet. 2020;395:1771–8.

65. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 2020;324:259–69.

66. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Scientific Brief. 2020, May 15th. Disponible en: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 (who.int) Consultado el 17 [Internet]. [cited 2020 Sep 8]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19

67. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus

disease 2019 (COVID-19). Health advisory 2020, May 14th.. Disponible en: (HAN Archive - 0043 [Internet]. [cited 2021 Mar 7]. Available from: https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp

68. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children with Multisystem Inflammatory Syndrome during the COVID-19 Pandemic. JAMA Pediatr. 2021;175:837–45.

69. Godfred-Cato S, Tsang CA, Giovanni J, Abrams J, Oster ME, Lee EH, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Infants <12 months of Age, United States, May 2020–January 2021. Pediatr Infect Dis J. 2021;40:601–5.

70. Flood J, Shingleton J, Bennett E, Walker B, Amin-Chowdhury Z, Oligbu G, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. Lancet Reg Heal - Eur. 2021;3:100075.

71. Haghighi Aski B, Manafi Anari A, Abolhasan Choobdar F, Zareh Mahmoudabadi R, Sakhaei M. Cardiac abnormalities due to multisystem inflammatory syndrome temporally associated with Covid-19 among children: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol Hear Vasc [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 9];33. Available from: /pmc/articles/PMC7983575/

72. Farooqi KM, Chan A, Weller RJ, Mi J, Jiang P, Abrahams E, et al. Longitudinal Outcomes for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Pediatrics. 2021;148.

73. Bartoszek M, Małek ŁA, Barczuk-Falęcka M, Brzewski M. Cardiac Magnetic Resonance Follow-Up of Children After Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 With Initial Cardiac Involvement. J Magn Reson Imaging. 2021;jmri.27870.

74. Penner J, Grant Bscn K, Hassell J, Abdel-Mannan O, Eyre M, Moshal K, et al. Department of Paediatric Infectious Diseases 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. Artic Lancet Child Adolesc Heal. 2021;5:473–82.

75. Geva A, Patel MM, Newhams MM, Young CC, Beth M, Son F, et al. Data-driven clustering identifies features distinguishing multisystem inflammatory syndrome from acute COVID-19 in children and adolescents-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). EClinicalMedicine [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 8];40:101112. Available from: http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

76. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. JAMA. 2021;325:1.

77. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, Ibrahem RA, Khalil FO, Abdelgawad AS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. BMC Pediatr. 2021;21:144.

78. Sharma AG, Kumar V, Sodani R, Sapre A, Singh P, Saha A, et al. Predictors of mortality in children admitted with SARS-CoV-2 infection in tertiary care hospital in North India. J Paediatr Child Health. 2021;

79. Kufa T, Jassat W, Cohen C, Tempia S, Masha M, Wolter N, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2 infection and SARS-CoV-2 positive hospital admissions among children in South Africa. Influenza Other Respi Viruses. 2022;16:34–47.

80. Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, Ganzarolli S, Franchini M. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. Thromb Res. 2021;205:92–8.

81. Aguilera-Alonso D, Murias S, Martínez-de-Azagra Garde A, Soriano-Arandes A, Pareja M, Otheo E. Prevalence of thrombotic complications in children with SARS-CoV-2. Arch Dis Child. 2021;106:1129–32.

82. Chima M, Williams D, Thomas NJ, Krawiec C. COVID-19-associated pulmonary embolism in pediatric patients. Hosp Pediatr. 2021;11:E90–E94.

83. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Trop Pediatr. 2021;67.

84. Larovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. JAMA Neurol. 2021;78:536–47.

85. Ray STJ, Abdel-Mannan O, Sa M, Fuller C, Wood GK, Pysden K, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. Lancet Child Adolesc Heal. 2021;5:631–41.

86. Ray STJ, Abdel-Mannan O, Sa M, Fuller C, Wood GK, Pysden K, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. Lancet Child Adolesc Heal. 2021;

87. Wang J-G, Zhong Z-J, Mo Y-F, Wang L-C, Chen R. Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25:1146–57.

88. McCormick DW, Richardson LCTC, Young PR, Viens LJ, Gould C V., Kimball A, et al. Deaths in Children and Adolescents Associated With COVID-19 and MIS-C in the United States. Pediatrics [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 3];148:e2021052273. Available from: /pediatrics/article/148/5/e2021052273/181338/Deaths-in-Children-and-Adolescents-Associated-With

89. Huang Y, Pinto MD, Borelli JL, Mehrabadi MA, Abrihim H, Dutt N, et al. COVID Symptoms, Symptom Clusters, and Predictors for Becoming a Long-Hauler: Looking for Clarity in the Haze of the Pandemic. medRxiv. 2021;2021.03.03.21252086.

90. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. Acta Paediatr. 2021;110:914–21.

91. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. Acta Paediatr. 2021;110:2208–11.

92. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Gamirova A, Shikhaleva A, Andreeva M, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. Eur Respir J. 2022;59:2101341.

93. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, Akbari A, Emami A, Lotfi M, et al. Long COVID in children and adolescents. World J Pediatr. 2021;17:495–9.

94. Leftin Dobkin SC, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Protracted respiratory findings in children post-SARS-CoV-2 infection. Pediatr Pulmonol. 2021;56:3682–7.

95. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. Lancet Child Adolesc Heal. 2021;5:e22–3.

96. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;370:m3320.

97. Sánchez-Luna M, Fernández Colomer B, de Alba Romero C, Alarcón Allen A, Baña Souto A, Camba Longueira F, et al. Neonates Born to Mothers With COVID-19: Data From the Spanish Society of Neonatology Registry. Pediatrics. 2021;147:e2020015065.

98. Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. J Clin Epidemiol. 2012;65:934–9.

99. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection

in UK: national population based cohort study. BMJ. 2020;369:m2107.

100. Norman M, Navér L, Söderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B, et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes. JAMA. 2021;325:2076–86.

101. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr. 2021;175:1.

102. Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Loi B, Benachi A, De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. Nat Commun. 2020;11:5164.

3. Pruebas diagnósticas

Preguntas para responder

3.1 ¿Cuál es la utilidad de las pruebas microbiológicas disponibles?
En pacientes de 0 a 18 años con sospecha de COVID-19 ¿qué pruebas complementarias deben realizarse para establecer el diagnóstico de infección?
En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la muestra para PCR y el tipo de prueba PCR, influyen en la confirmación del diagnóstico?
En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas de detección de antígenos frente a hacer PCR, sirve para la confirmación del diagnóstico?
3.2 ¿Cuál es la utilidad de las pruebas serológicas disponibles?
En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de serología frente a no hacerla, tiene utilidad diagnóstica?
En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas rápidas de anticuerpos frente a no hacerlas, tiene utilidad diagnóstica?
3.3 ¿Qué alteraciones analíticas se producen en los niños con COVID 19? En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de analítica frente a no hacerla, tiene utilidad en el diagnóstico?
3.4 ¿Qué alteraciones radiológicas y ecográficas podemos encontrar en los niños con COVID 19? En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas radiológicas frente a no hacerlas, tiene utilidad en el diagnóstico?

Durante los meses iniciales de la pandemia COVID-19 la posibilidad de diagnosticar correctamente la presencia o ausencia de enfermedad fue de importancia crítica, por lo que los estudios sobre realización de diferentes técnicas de transcripción inversa con reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR o PCR) fueron numerosos. En los meses posteriores se fueron añadiendo nuevas necesidades como rapidez, posibilidad de realizar cribados o estudios de seroprevalencia poblacionales o abaratar costes, lo que se traduce en la publicación de numerosos trabajos sobre tipos de muestra para análisis de RT-PCR, PCR rápida, test antigénicos o serología. Una vez establecido el diagnóstico, en adultos se observa que determinadas características clínicas, analíticas o radiológicas pueden apoyar el diagnóstico o tener valor pronóstico, lo que debe valorarse a su vez en población pediátrica.

El objetivo de esta revisión es buscar la evidencia científica existente en la actualidad, sobre la utilidad de las pruebas diagnósticas (pruebas microbiológicas, analíticas y radiológicas) en la enfermedad COVID-19 en niños.

3.1. ¿Cuál es la utilidad de las pruebas microbiológicas disponibles?

3.1.1 En pacientes de 0 a 18 años con sospecha de COVID-19 ¿qué pruebas complementarias deben realizarse para establecer el diagnóstico de infección?

3.1.2 En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la muestra para PCR y el tipo de prueba PCR, influyen en la confirmación del diagnóstico?

3.1.3 En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas de detección de antígenos frente a PCR, sirve para la confirmación del diagnóstico?

En este apartado se dará respuesta a estas tres preguntas, ya que se refieren a la utilidad de pruebas microbiológicas para diagnosticar la presencia de infección por coronavirus SARS-CoV-2. El resumen de los artículos revisados se encuentra en las tablas 3.1.1 y 3.1.2 del anexo correspondiente a pruebas diagnósticas.

La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR), se considera el patrón de oro para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 según indicaciones de la organización mundial de la salud (https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications, 17 de enero de 2020), adaptado a Europa en el protocolo de diagnóstico diseñado y validado por Corman *et al*.[1] en enero de 2020, bajo el auspicio de la *European Virus-Archive Global*. Esta técnica se basa en la detección de ARN del virus en la muestra proporcionada.

Varios estudios básicos muestran que prácticamente todas las marcas comerciales de RT-PCR[2,3] convencional son eficaces y con excelente correlación con la carga viral[4], sin que ninguna de las variantes (genes diana) tengan una sensibilidad y especificidad del 100%[5]. Son estudios de elevada calidad metodológica, básicos, en los que se compara la capacidad de detección del virus de las diferentes marcas comerciales de RT-PCR, con preparados con cantidades de virus determinadas, calculando los umbrales mínimos de detección. En una revisión sistemática (RS)[6] y metanálisis (MA) de octubre de 2020, realizada por la *Health Information and Quality Authority* (HIQA) confirman RT-PCR frente a otras técnicas, como prueba de referencia al tener la máxima sensibilidad (S) y especificidad (E) tanto para niños como para adultos. Existen otras opciones de detección de virus como la espectrometría de masas, las técnicas isotérmicas tipo RT-LAMP (amplificación isotérmica mediada por bucle) o similares y métodos de secuenciación asociados o no a los anteriores, con excelente concordancia con la RT-PCR, menos extendidas, pero también válidas[7]. En cualquier caso, la HIQA recomienda que el informe final del resultado de una técnica molecular de detección de SARS-CoV-2, en caso de ser negativo, se notifique como "no se detecta SARS-CoV-2" y no como "no hay infección por SARS-CoV-2".

Las técnicas de cultivo de virus no se ofrecen como opción para la práctica clínica por la lentitud en la obtención de resultados y la complejidad de su uso.

Se debe tener en cuenta que la sensibilidad de la RT-PCR depende de varios factores, además del rendimiento de la propia prueba: momento de recolección de la muestra, tipo de muestra, calidad de recogida de la muestra y del tipo particular de técnica.

La muestra preferida para el procesamiento de RT-PCR es la obtenida de tracto respiratorio. En pacientes graves se obtienen mejores valores de S y E en muestras de tracto respiratorio inferior, pero como este método no es accesible para el paciente sin ventilación mecánica, la siguiente

localización con mejor rendimiento es la nasofaríngea[8,9] tanto en niños como en adultos. Los estudios valorados tienen calidad moderada, ya que, aunque son observacionales tienen bajo riesgo de sesgo y de preocupación por su aplicabilidad. Por otra parte, la mayoría de los estudios realizados para el análisis de otras muestras usan la nasofaríngea como patrón de referencia.

Hay numerosos estudios publicados sobre el rendimiento diagnóstico de otras muestras diferentes al frotis nasofaríngeo (NF). El estudio de Palmas *et al.*[10] de 2020 analiza los resultados de RT-PCR de 26 muestras apareadas: nasales frente a orofaríngeas, obteniendo una correlación kappa de 0,43 (IC 95: 0,014 a 0,855). En 2021 Di Pietro *et al.*[11] presentan un trabajo comparativo entre las muestras recogidas por frotis NF y las recogidas por aspirado NF exclusivamente en población pediátrica que precisa hospitalización por cualquier causa (n=300), mostrando una concordancia del 92,0% (IC 95: 88,3 a 94,6%); eligen como patrón oro el aspirado por tener mayor rendimiento demostrado para otros virus respiratorios y dividen por grupo de edad entre menores y mayores de 6 años. La muestra de frotis en menores de 6 años muestra una S de 54,8% (IC 95: 37,4 a 71,1%) y para mayores de 66,7% (IC 95: 37,6 a 86,9%), con E global de 97,7% (IC 95: 94,9 a 98,9%) superponible para ambos grupos. Se concluye que la S del frotis nasofaríngeo es baja en general y que tendría mejor rendimiento en menores de 6 años. En enero de 2021 se publica una RS y MA[12] comparando S y E ponderadas de muestras de saliva y nasofaringe. Recoge 16 estudios, 15 (9 en exclusiva) con pacientes de ámbito ambulatorio, a priori de baja prevalencia, siendo la S ponderada en saliva de 83,2% (IC 95: 74,7 a 91,4%) y la E ponderada de 99,2% (IC 95: 98,2 a 99,8%); de los 16 estudios incluidos se especifica que se incluyen niños en uno de ellos. Todos los estudios incluidos en este MA tienen riesgo elevado de sesgo en la selección de pacientes. Un estudio[13] más reciente compara la obtención de la muestra mediante frotis nasofaríngeo con saliva auto-recogida, sobre una muestra de n=674 de los que 103 son niños. Muestra valores de S bajos de forma global (S 51,9%; IC 95: 46,3 a 57,4%, S en umbral de ciclos ≤30 91,6%; IC 95: 86,7 a 96,5%) y también para la edad pediátrica (S 60%; IC 95: 44,6 a 75,4% y S en umbral de ciclos ≤30 100%; IC 95: 83,3 a 100%), sin que existan diferencias respecto a la presencia de síntomas, concluyendo que la muestra en saliva no puede sustituir a la NF de forma general. Otro estudio realizado por Fougère *et al.*[14] en ámbito ambulatorio, realizado exclusivamente en niños sintomáticos, analiza 397 muestras apareadas de saliva escupida y frotis NF. Se obtiene una S en saliva escupida de 85,2% (IC 95: 78,2%-92,1%) mientras que la de frotis NF es de 94,5% (89,8%-99,2%). La muestra de menores de 6 años es de 31 niños y presenta una tasa de falsos negativos del 75%. Concluyen que la muestra de saliva puede ser una alternativa válida teniendo en cuenta su peor rendimiento global siendo recomendable evitarla en niños menores de 6 años y cuando los síntomas se prolongan más allá de 4 días. El MA de 46 estudios realizado por Lee *et al*.[15] analiza el rendimiento en muestras nasales (11 estudios), salivares (25 estudios) y de orofaringe (6 solo de orofaringe y 4 combinados con nasal); todos los estudios incluidos son valorados con la herramienta QUADAS mostrando un riesgo entre moderado y alto de sesgo, por ejemplo en el proceso de selección de pacientes o por tener resultados ya conocidos de la prueba de referencia. Los tres tipos de muestras obtienen valores de S menores que el frotis NF (S nasal

82%; IC 95: 73 a 90%; S saliva 88%; IC 95: 81 a 93%, S orofaringe 84%; IC 95: 57 a 100% y S nasal + orofaringe 97%; IC 95: 90 a 100%), por lo que concluyen que la muestra NF sigue siendo el patrón de referencia, aunque las otras muestras podrían ser utilizadas en algunas condiciones concretas. La calidad global de estos estudios es baja y no se desagregan los datos pediátricos

Las muestras conjuntivales son positivas en 7,5% pacientes con RT-PCR positiva en nasofaringe[16]; las muestras en heces pueden ser positivas hasta en el 89% de los casos y durante cinco semanas tras el inicio de los síntomas, especialmente en niños, pero aunque el significado clínico de este hecho es aún incierto; el análisis de heces podría ser una alternativa de detección de infección de SARS-CoV-2 en algunos casos concretos[17]. Ninguna de estas muestras se aproxima al porcentaje de detección obtenido de las procedentes de tracto respiratorio.

La recogida en individuos sintomáticos es más rentable entre los 0-4 días. El MA de Mallet *et al*.[18] de 32 trabajos (n=1023), con escasa representación pediátrica, presenta datos sobre porcentaje de detección respecto al tiempo de evolución, siendo la prueba más rentable la realizada en el periodo comprendido entre el día 1 y 4 de inicio de los síntomas, (89% [IC 95: 83 a 93]) cayendo al 54% (IC 95: 47 a 61) cuando se obtiene entre los 10 y 14 días. En asintomáticos no se puede disponer de esta referencia temporal, por lo que los valores de S y E son menores. En una RS de casos pediátricos[17], donde se estudia la presencia del virus en diferentes muestras biológicas, el SARS-CoV-2 fue detectado en nasofaringe o tracto respiratorio inferior durante 11,1 días de media (desviación estándar [DE] 5,8), máximo 24 días; se detectó en heces en el 86% de los casos con una duración de 23,6 días de media (DS 8,8) y hasta 4 semanas. Una RS y MA posterior de marzo de 2021[19] de 35 estudios (n=3385) confirma la mayor duración de la eliminación del virus en heces (30,3 días; IC 95: 23,1 a 39,2) que en tracto respiratorio (17,5 días; IC 95: 14,9 a 20,6) y que se detecta más tiempo viable en adultos que en niños (23,2 días; IC 95:19,0 a 28,4 frente a 9,9 días; IC 95: 8,1 a 12,2). La calidad de la evidencia es baja, ya que se basa en datos indirectos y estudios de series de casos o transversales en su mayoría.

Por otra parte, con el fin de agilizar los diagnósticos y de disminuir la dependencia de laboratorios con personal técnico convenientemente formado[3], se han diseñado técnicas diagnósticas en el punto de atención con resultados obtenidos en minutos-horas. De forma general estas técnicas permiten obviar la necesidad del transporte de la muestra a un laboratorio, disminuir el tiempo de procesamiento y mejorar el control epidemiológico al dar resultados de forma casi inmediata. Los autores de la HIQA[20] proponen que la estrategia de uso de las diferentes técnicas (convencionales o rápidas) sea una estrategia cohesionada, nacional, que elija la prueba correcta, para el paciente correcto y en el momento adecuado.

Dentro de las técnicas a pie de cama o en punto de atención, están las RT-PCR en tiempo real (rRT-PCR), para detección de moléculas ARN del virus, la mayoría con un método de amplificación isotérmico (en contra de los métodos térmicos de las RT-PCR convencionales). Estos métodos ofrecen menor S y E que los convencionales y muestran diferencias en la concordancia de resultados[21, 22, 23, 24] respecto a las técnicas de RT-PCR convencionales y entre

ellas, especialmente para detectar cargas virales bajas, dando resultados falsos negativos[25], siendo muy dependiente de la prueba utilizada, por lo que se debe conocer la prueba y sus características. Se sugiere que los laboratorios tengan capacidad para hacer diferentes tipos de pruebas y que deben especificar la utilizada en la redacción de los resultados[26]. En el MA realizado por Dinnes *et al*.[27] en 2020 se considera que ningún estudio de los 15 incluidos (n= 2325) tiene bajo riesgo de sesgo y en todos hay dudas sobre la aplicabilidad, aunque obtienen valores ponderados de S y E por encima de 90%. Entre los trabajos incluidos no figura como subgrupo analizado la población pediátrica. En este MA se ha rehecho la combinación de los artículos (OpenMetaAnalyst modelo de efectos aleatorios) para conocer los cocientes de probabilidad que no se muestran en el artículo original (ver tabla 3.1.3 de valoración GRADE). Los mismos autores actualizan el MA en marzo de 2021[28] obteniendo valores similares de S y E; no hay datos suficientes para obtener conclusiones respecto a su rendimiento en función de los síntomas o tiempo de evolución y la calidad de los estudios sigue siendo moderada o baja.

Otra de las técnicas rápidas es la detección de antígenos de SARS-CoV-2. Estas pruebas se basan en la detección, mediante pruebas de inmunocromatografía o inmunoensayo, de proteínas (antígenos) pertenecientes al virus SARS-CoV-2. Generalmente se detecta la nucleoproteína del virus, al ser la más abundante. Esta proteína puede tener reactividad cruzada con otros coronavirus, por lo que lo ideal sería utilizar técnicas para detección de la proteína S (*spike*), más específica.

Según el trabajo de Dinnes *et al*.[27] que estudia 8 trabajos sobre pruebas antigénicas (n= 1180), "las pruebas antigénicas tienen potencial para poder ser usados como despistaje para el uso posterior de RT-PCR, permitiendo una detección precoz de pacientes positivos, pero la evidencia no es suficientemente fuerte para determinar su utilidad". Todos los estudios analizados tienen alto riesgo o riesgo incierto de sesgos y de preocupación en su aplicabilidad, además ofrecen datos imprecisos con márgenes amplios en los intervalos de confianza de S. Se analizan 7 trabajos en que se tiene en cuenta el número de ciclos con que la RT-PCR es positiva, considerando que por encima de 25 ciclos de PCR la cantidad de virus presente es escasa: la S para la prueba antigénica es mayor en el grupo de ciclos bajos (S 93,2% [IC 95: 63,6 a 99,1] frente a 32,6% [IC 95: 17,5 a 52]). La actualización realizada en marzo de 2021 por el mismo autor[28] incluye el análisis de 58 estudios; su calidad metodológica ha mejorado respecto a la evaluación anterior y hay muchas marcas de test que cumplen los requisitos de la OMS respecto a S>80% y E>97%. Los resultados ponderados son: para individuos sintomáticos (27 estudios, n=15 530) S 72,0%; IC 95: 63,7 a 79% y E 99,5%; IC 95: 98,5 a 99,8%, para individuos asintomáticos (10 estudios, n=1581) S 58,1%; IC 95: 40,2 a 74,1% y E 98,9%; IC 95: 93,6% a 99,8%. Concluyen que las pruebas que reúnen los requisitos de la OMS podrían ser utilizadas en sustitución de la RT-PCR en pacientes sintomáticos durante los primeros 7 días de evolución cuando hay que tomar decisiones inmediatas para los pacientes o no se puede esperar el resultado de la RT-PCR, pero hay que tener en cuenta que, debido a la S de las pruebas, individuos con resultado negativo pueden estar infectados por el SARS-CoV-2. En ámbitos de alta prevalencia la tasa de falsos positivos será baja, pero un 3 al 6% podrán ser falsos negativos

por lo que si el paciente está sintomático sería adecuado realizar una RT-PCR. En ámbitos de baja prevalencia la tasa de falsos positivos puede aumentar (entre 1 de cada 10 a 1 de cada 7) por lo que sería conveniente realizar una confirmación por RT-PCR en todos los casos positivos para evitar cuarentenas innecesarias. Estos test no deberían usarse para despistajes de pacientes asintomáticos sin contacto conocido pues su S no supera el 40%.

Un estudio posterior español no incluido en estos MA muestra una S menor (73,3%; IC 95:62,2 a 83,8%) que la RT-PCR[29]. El estudio español de Albert *et al.*[30], sí incluido, hace referencia a población infantil. Recoge muestras de población atendida tanto en urgencias hospitalarias como en atención primaria, y hace referencia únicamente a pacientes sintomáticos en los primeros 5 días de evolución. Habla de una S menor en niños que en adultos (S en adultos de 82,6% [IC 95: 69,3 a 90,9] y S en niños de 62,5% [IC 95: 30,6 a 86,3], n= 412, siendo 85 menores de 16 años). En este trabajo se observa que los falsos negativos para la prueba antigénica tienen, significativamente, un umbral de ciclos por encima de 25 para la RT-PCR, lo que correspondería con menor carga viral.

En enero de 2021[31] se publica un trabajo que incluye exclusivamente población pediátrica para analizar la precisión de las pruebas de antígenos en niños, hasta 16 años, sintomáticos, en los primeros 5 días de evolución (n= 1620 entre 0 y 16 años atendidos en urgencias hospitalarias). Se analiza únicamente una marca comercial de prueba antigénica (Panbio™ COVID-19 *antigen Rapid Test*, de Abbott) y se obtiene una S de 45,4% y una E de 99,8%, por lo que no se puede recomendar su uso como única herramienta diagnóstica. Cabe señalar que la estrategia del Ministerio de Sanidad de España, en consonancia con la de la OMS, avala el uso de pruebas antigénicas cuando se obtiene un valor de S superior al 80%, hecho que no sucede en ningún estudio que incluya población pediátrica. La valoración GRADE de este trabajo se puede ver a continuación en la tabla 3.1.3.

Sood *et al.*[32] publican en 2021 un trabajo sobre el rendimiento de las pruebas antigénicas en pacientes pediátricos con síntomas o contacto estrecho asintomáticos. Recogen 774 muestras pareadas en localización nasal anterior y lo comparan con una RT-PCR en saliva recogida por uno mismo, en algunos casos sin supervisión. En su estudio se obtiene una concordancia positiva global del 56,2%, que asciende al 93,8% en niños con umbral de ciclos inferior a 25, por lo que concluyen que la muestra nasal anterior puede ser una alternativa válida para detectar niños asintomáticos con capacidad infectiva, sobre todo si se realiza de forma seriada. En la valoración de sesgos según la herramienta QUADAS hay preocupación tanto por la prueba índice como por la de referencia (anexo A3.1.3).

De la evidencia a la recomendación

Se realiza valoración del riesgo de sesgos de los estudios individuales diseñados para valoración de pruebas diagnósticas, excluyendo los estudios básicos y las revisiones sistemáticas y metanálisis (tabla 3.1.4). En la tabla de valoración GRADE se analiza la calidad de la evidencia disponible para el tipo de muestra, la utilidad de la RT-PCR rápida y de las pruebas de antígenos.

En general la calidad de la evidencia es baja. La mayor parte de los estudios de pruebas diagnósticas ofrecen dudas sobre la selección de pacientes y en algunos casos la prueba de referencia no es la adecuada. En casi todos los metanálisis existe preocupación sobre la aplicabilidad. La mayor parte de la evidencia disponible es indirecta al basarse en estudios con pacientes adultos, aunque ya empieza a haber estudios realizados solo en población pediátrica.

Se puede pensar que el usuario preferirá que se le realice la prueba que tenga mayor fiabilidad. Un resultado falsamente negativo puede dar una sensación de falsa seguridad que puede tener implicaciones a la hora de transmitir la infección a personas del entorno familiar y socio-laboral.

A nivel individual, el balance riesgo – beneficio a la hora de realizar RT-PCR, rRT-PCR o prueba antigénica probablemente no tenga gran importancia. Si el paciente persiste con sospecha clínica de COVID-19, los protocolos de manejo actuales animan a considerarlo y manejarlo como COVID-19, realizando otro tipo de prueba o repitiendo las pruebas en casos dudosos.

A nivel colectivo, la importancia en la elección del tipo de prueba radica en que puede originar diferencias en el rastreo, cuarentena y seguimiento apropiados de cada caso. En el supuesto de pruebas con alta tasa de falsos negativos se puede infradiagnosticar la enfermedad e impedir un control epidemiológico adecuado.

La técnica del test antigénico tiene menor coste que la RT-PCR, el procesamiento se realiza en el punto de atención por lo que no se precisa de infraestructura ni acceso a laboratorio.

Tras el análisis de todos estos puntos, se plantean como resumen final las siguientes recomendaciones:

En pacientes de 0 a 18 años con sospecha de infección por SARS-CoV-2, la prueba microbiológica a realizar para la confirmación de la presencia de infección es la RT-PCR, sabiendo que ninguna de las opciones comerciales del mercado ofrece una S y E del 100%. La calidad de esta afirmación se basa en estudios básicos de correlación de detección de virus en muestras conocidas de diferentes concentraciones y otros estudios clínicos bien diseñados. Recomendación fuerte a favor.

La preferencia para la obtención de la muestra será la toma nasofaríngea. Calidad de la evidencia moderada. Recomendación fuerte a favor. La muestra salivar parece ser válida en contextos ambulatorios de baja prevalencia, especialmente cuando el resultado es negativo; en entornos de alta prevalencia el resultado negativo no será de tanta utilidad pues aumenta la probabilidad de tener falsos negativos pero el resultado positivo sí que puede ser válido. Calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor.

La prueba RT-PCR rápida debe ser realizada únicamente cuando el tiempo de espera para una RT-PCR no sea asumible. Este escenario se va a plantear en muy escasas ocasiones, como puede ser la necesidad de escoger un circuito concreto para una cirugía urgente. Habrá que valorar la importancia clínica de clasificar como enfermo a un paciente asintomático (ingreso en una unidad COVID-19 con el subsecuente riesgo de adquirir una infección relacionada con el ámbito sanitario). Calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor.

La realización de prueba de antígenos rápida debe ser considerada como una prueba rápida, orientadora, en pacientes con sintomatología compatible de menos de 5 días de duración, debiéndose realizar una RT-PCR si el resultado es negativo y persiste la duda diagnóstica. En entornos con alta prevalencia, como las urgencias hospitalarias, no es recomendable su uso por la elevada tasa de falsos negativos; en entornos de baja prevalencia es posible que no se diagnostiquen todos los positivos. Calidad de la evidencia moderada. Grado de recomendación débil a favor. En pacientes asintomáticos en contacto con el virus podría valorarse la realización de una prueba de antígenos rápida en casos de cribados poblacionales, su realización seriada puede mejorar el rendimiento; para pacientes asintomáticos sin contacto conocido no sería una opción válida. Calidad de la evidencia baja. Grado de recomendación débil a favor.

Tabla 3.1.3. Valoración GRADE para las pruebas diagnósticas: tipo de muestras, rRT-PCR y pruebas de antígeno.

Resultado	Nº Estudios	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones					Efecto por 1000 casos			Calidad final	Importancia
				Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras	Prevalencia 0,5%	Prevalencia 5%	Prevalencia 20%		
RT-PCR en saliva comparada con RT-PCR en nasofaringe													
	16 [12]	5922	ET	S ponderada 83,2% (IC 95: 74,7 a 91,4). E ponderada 99,2% (IC 95: 98,2% a 99,8%). CCP ponderado 27,7 (IC 95: 23,7 a 32,4) CPN ponderado 0,16 (IC 95: 0,13 a 0,19)									
VP		664							4	42	166	Baja	Importancia limitada
VN		4981							987	942	794	Baja	Importancia limitada
FP		157		-1		-1			8	8	6	Baja	Importancia limitada
FN		120							1	8	34	Baja	Importancia limitada
Ppos+									34,3%	84,55%	96,29%		
Ppos-									0,085%	0,883%	4,06%		
Indeterminadas		ns											
Costes	Similar												
PCR rápida comparada con RT-PCR convencional													
	15 [23]	2325	ET	S ponderada 95,2 (IC 95: 82,7 a 98,3). E ponderada 98,9 (IC 95: 97,4% a 99,5%). CCP ponderado 26,4 (IC 95: 14,4 a 48,4) CPN ponderado 0,046 (IC 95: 0,018 a 0,117)									
VP		1102					-1		5	48	190	Baja	Importancia limitada
VN		1062							984	940	791	Baja	Importancia limitada
FP		19		-1		-1			11	10	9	Baja	Importancia limitada
FN		142							0	2	10	Baja	Importancia limitada
Ppos+									30,31%	81,99%	95,58%		
Ppos-									0,024%	0,25%	1,19%		
Indeterminadas		ns											
Costes													
Prueba antigénica (estudio con población exclusivamente pediátrica): comparación con RT-PCR													
	1 [27]	1620	ET	S 45,4% (IC 95: 34,1 a 57,2). E 99,8% (IC 99,4 a 99,9). CCP 233,8 (IC 95: 73,5 a 743,3). CPN 0,54 (IC 95: 0,44 a 0,67).									
VP		35					-1		2	23	91	Baja	Importante
VN		1540							993	948	798	Moderada	Importante
FP		3					-1		2	2	2	Baja	Importante

Resultado	Nº Estudios	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones					Efecto por 1000 casos			Calidad final	Importancia
				Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras	Prevalencia 0,5%	Prevalencia 5%	Prevalencia 20%		
FN		42					-1		3	27	109	Baja	Importante
Ppos+									53,28%	92,27%	98,26%		
Ppos-									0,27%	2,79%	12,03%		
Indeterminadas		No											
Costes	Menor												
Prueba antigénica (estudios en adultos): comparación con RT-PCR													
	8 23	1180	ET	S ponderada 56,2% (IC 95: 29,5 a 79,8). E ponderada 99,5% (IC 95: 98,1% a 99,9%).									
VP		471		-1		-1	-1		3	28	112	Muy baja	Importante
VN		416							990	945	796	Baja	Importante
FP		2							5	5	4	Baja	Importante
FN		291					-1		2	22	88	Muy baja	Importante
Ppos+									36,09%	85,54%	96,56%		
Ppos-									0,221%	2,26%	9,91%		
Indeterminadas		ns											
Costes	Menor												

1

[1]CPN: cociente de probabilidad negativo, CPP: cociente de probabilidad positivo, E: especificidad, ET: estudio transversal, FN: falsos negativos, FP: falsos positivos, IC 95: intervalo de confianza al 95%, ns: no especificada, Ppos-: probabilidad postprueba negativa, Ppos+: probabilidad postprueba positiva, S: sensibilidad, VN: verdaderos negativos, VP: verdaderos positivos.

3.2. ¿Cuál es la utilidad de las pruebas serológicas disponibles?

3.2.1 En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de **serología** frente a no hacerla, tiene utilidad diagnóstica?

3.2.2 En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas rápidas de anticuerpos frente a no hacerlas, tiene utilidad diagnóstica?

El empleo de test serológicos se ha incrementado durante la pandemia. Los distintos test miden distintas inmunoglobulinas (Ig) o combinación de ellas, así como anticuerpos contra distintas partes del virus. Además, se dispone de varios métodos para la realización de test serológicos. Diversos estudios analizaron la precisión diagnóstica de los test serológicos frente a la determinación mediante RT-PCR. El empleo de los test no fue sistemático entre los estudios incluidos siendo, además, en su mayoría de tipo caso-control. La sensibilidad (S) combinada fue muy baja para los test serológicos, en general, en las dos primeras semanas del inicio de la infección, con buenos datos de especificidad (E) (ver datos de los estudios individuales en las tablas A3.2.1 y A3.2.2 del anexo)[33]. Por tanto, en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2, la realización de serología puede tener utilidad diagnóstica cuando se realiza después de, aproximadamente, 14 días tras el inicio de los síntomas, pues es cuando adquieren mejor precisión diagnóstica[34].

Asimismo, se identificaron varios estudios de pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS)[35]. Aunque no todos los estudios especificaron cuándo se realizaron las pruebas de RT-PCR o serología, se observó que la RT-PCR fue positiva en un 30-50% de los pacientes, en tanto que los anticuerpos IgG fueron positivos en aproximadamente el 80% de los casos. El empleo de test serológicos no fue uniforme en todos los estudios. En pacientes entre 0 y 18 años la serología puede tener utilidad diagnóstica en casos de SIM-PedS en los que las pruebas RT-PCR ofrezcan resultados repetidamente negativos.

Respecto al empleo de los distintos métodos serológicos (CLIA (chemiluminescence immunoassay), ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), LFIA (lateral flow immunoassay)), distintos estudios evaluaron la precisión diagnóstica de ellos, siendo en su mayoría de tipo caso-control. La mayoría observó que el rendimiento de LFIA fue más variable que los test CLIA o ELISA[33,36], advirtiendo algunos estudios mejor S en los test CLIA que en los test ELISA. Por tanto, la realización de test rápidos de anticuerpos podría tener utilidad diagnóstica, aunque CLIA y ELISA ofrecen mejores resultados en términos de S que LFIA, siendo CLIA ligeramente superior a ELISA[33,34].

Recientemente, Hoschler *et al*.[37] han analizado la sensibilidad y la especificidad de la determinación de anticuerpos IgG mediante muestra de fluido oral, obteniendo una S del 80% (IC95: 71% a 88%) y una E del 99% (IC95: 98 a 100%). La determinación se realizó en 746 niños en Reino Unido, asintomáticos, y se utilizó como patrón de referencia la determinación serológica con el test Abbot Architect SARS-CoV-2 IgG kit ®. Podría ser útil para determinar la seroprevalencia, aunque no se conoce la cinética de anticuerpos mediante la determinación con este kit.

De la evidencia a la recomendación

Los test ofrecen mejores resultados cuando se realizan después de, aproximadamente, 14 días tras el inicio de los síntomas. Calidad de la evidencia muy baja.

Entre los distintos métodos, CLIA y ELISA ofrecen mejores resultados en términos de sensibilidad que LFIA, siendo CLIA ligeramente superior a ELISA. Calidad de la evidencia muy baja.

En general, la presencia de anticuerpos en cualquier test serológico es altamente específica de la enfermedad. Respecto al tipo de inmunoglobulina, los test que determinan IgA presentan menor especificidad.

Desde el punto de vista de la aplicabilidad, los test serológicos pueden ser útiles en casos de SIM-PedS en los que las RT-PCR ofrezcan resultados repetidamente negativos. Calidad de la evidencia muy baja.

La calidad de la evidencia fue, en general, baja o muy baja. Siguiendo la metodología GRADE, todas las recomendaciones presentan muy bajo grado de evidencia, al ser los estudios, en su mayoría, de tipo caso-control y con alto riesgo de sesgos. Hubo alta variabilidad entre los distintos estudios incluidos en los metanálisis, con una alta heterogeneidad entre ellos, y un escaso consenso a la hora de definir conceptos clave como el tiempo desde el inicio de los síntomas en algunos estudios. Por otra parte, el hecho de que la mayoría de los estudios analizados se refieran a población adulta hace que los resultados deban ser tomados con cautela, considerándose la evidencia en su mayoría, indirecta.

Los test serológicos no se pueden plantear como una alternativa más cómoda o rápida a las pruebas de referencia (RT-PCR) por su sensibilidad diagnóstica en la fase aguda. Un uso racional de las mismas puede ser beneficioso, siendo una prueba bien aceptada por la población.

El profesional que realice test serológicos tiene que ser consciente de su precisión diagnóstica, que estará influenciada por el tipo de test y por el momento en el que lo realiza. El hecho de que se haya usado en los estudios RT-PCR como estándar de referencia, hace que pueda haber resultados falsos positivos del test, cuando en realidad son falsos negativos de las pruebas moleculares (estándar de referencia no testado). Un adecuado uso puede complementar el diagnóstico, sobre todo en casos tardíos o en SIM-PedS, por lo que el balance riesgo beneficio parece favorable en determinadas situaciones.

El coste de los test hace que probablemente sea una estrategia costo-efectiva en determinadas situaciones, sobre todo a la hora de clasificar pacientes que dan resultados falsamente negativos y de forma repetida en las pruebas moleculares, por el beneficio que se derivaría de categorizar correctamente a pacientes enfermos, evitando otras pruebas diagnósticas o tratamientos.

Realizada búsqueda bibliográfica a fecha 12 de septiembre de 2021, no existen artículos de la suficiente calidad metodológica que modifiquen las recomendaciones dadas en la anterior guía. Para tal

búsqueda se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y guías de práctica clínica.

Se concluyen las siguientes recomendaciones:

No se recomienda el empleo de test serológicos antes de 14 días tras el inicio de los síntomas debido a que tienen escaso valor para diagnosticar infección aguda. Recomendación débil.

CLIA y ELISA ofrecen mejores resultados en términos de sensibilidad que LFIA, siendo CLIA ligeramente superior a ELISA. Recomendación débil.

Los test que determinan IgA presentan menor especificidad, por lo que no se recomienda su uso.

Se recomienda el empleo de test serológicos en casos de SIM-PedS en los que las pruebas de amplificación del ácido nucleico ofrezcan resultados repetidamente negativos. Recomendación débil.

3.3. ¿Qué alteraciones analíticas se producen en los niños con COVID-19?

3.3.1 En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de analítica frente a no hacerla, tiene utilidad en el diagnóstico?

La IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) recomienda las siguientes pruebas de laboratorio en los pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2[38]:

- En pacientes asintomáticos es poco probable que sea necesaria la determinación de marcadores hematológicos o bioquímicos.
- En los pacientes sintomáticos, la realización de un hemograma y marcadores de inflamación (proteína C reactiva y/o ferritina), y determinación de D-dímero pueden estar indicados.
- Dada la frecuencia de coinfecciones con patógenos bacterianos puede ser recomendable la determinación de procalcitonina.

Las alteraciones analíticas encontradas corresponden a marcadores inespecíficos de infección e inflamación[39,40,41,42], siendo más frecuentes en pacientes sintomáticos que asintomáticos[40,43,44]. Parece haber un efecto de inducción de citopenia en la infección por SARS-CoV-2, sobre todo en los adolescentes, del mismo modo que ocurre en otras infecciones virales[45]. Algunos autores proponen utilizar y monitorizar como biomarcadores en pacientes hospitalizados la proteína C reactiva, procalcitonina y LDH, pero los estudios en los que se basan son de baja calidad[46 47 48].

De la evidencia a la recomendación

Los estudios realizados en población pediátrica son de tipo observacional y en muchos casos con un número escaso de pacientes. Ver valoración según la escala Newcastle-Ottawa en la tabla A 3.3.1.

Las alteraciones analíticas en los niños son menos frecuentes y más inespecíficas que en adultos.

En niños con afectación leve puede no estar indicado realizar estudio de laboratorio, por lo que se establece una recomendación débil en contra. La linfopenia, marcador bioquímico en adultos con COVID-19, sólo aparece en un 10,8-21% de los pacientes pediátricos sintomáticos. La elevación de proteína C reactiva y procalcitonina podría servir para descartar infecciones asociadas y valorar la necesidad de realizar pruebas de imagen. La linfocitosis y la elevación de la proteína C reactiva es más frecuente en pacientes sintomáticos que en asintomáticos.

Ante la sospecha de SIM-PedS es necesario estudiar el recuento de leucocitos, D-dímero, troponina y péptido natriurético si estuviera disponible, ya que la elevación de biomarcadores de inflamación es necesaria para el diagnóstico (recomendación fuerte, bajo grado de evidencia). No existen datos suficientes para conocer qué alteraciones analíticas se asocian con mayor gravedad, aunque la elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y ferritina), la linfopenia y el índice neutrófilos/linfocitos parecen asociarse más frecuentemente a los casos graves (recomendación débil, muy bajo grado de evidencia). Ver tablas A3.3.2 y A3.3.3.

3.4. ¿Qué alteraciones radiológicas y ecográficas podemos encontrar en los niños con COVID-19?

3.4.1 En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas radiológicas frente a no hacerlas, tiene utilidad en el diagnóstico?

Para el diagnóstico de COVID-19 se acepta la RT-PCR como patrón de referencia, sin embargo, en algunas ocasiones el resultado puede tardar o requerir una segunda muestra. Dado que la COVID-19 es una enfermedad respiratoria se ha planteado si en estos casos podrían utilizarse las imágenes de tórax para diagnosticar a las personas que tienen síntomas. En la revisión sistemática Cochrane[49] los resultados de sensibilidad de estas pruebas son buenos: 87,9% para la TC, 80,6% la Rx tórax y 86,4% en la ecografía; con una especificidad más moderada del 80%, 71,5% y 54,6% respectivamente. Sin embargo, los hallazgos radiológicos son indistinguibles de otras infecciones víricas.

La alteración de la radiografía de tórax más frecuente en niños con COVID-19 son los infiltrados perihiliares bilaterales (58-93%) y en la TC las opacidades en vidrio esmerilado y su localización en lóbulos inferiores. Otros hallazgos son los infiltrados parcheados irregulares[45,50,51,52,53,54]. El resumen de los artículos analizados se encuentra en las tablas A 3.4.3 y A 3.4.4[55,56].

Los hallazgos ecográficos consisten en engrosamiento pleural y líneas B fundamentalmente [57,58,59,60,61,62,63]. El resumen de los artículos analizados se encuentra en la tabla A 3.4.5.

De la evidencia a la recomendación

Los estudios encontrados son series de casos, siendo la calidad de la evidencia baja. Ver valoración según la escala Newcastle-Ottawa en la tabla 3.4.1 y en la tabla 3.4.2.de valoración QUADAS-2.

En la infección asintomática y en la infección leve hay un alto porcentaje de pacientes pediátricos con diagnóstico de COVID-19 con radiografía (Rx) de tórax y tomografía computarizada (TC) torácico sin alteraciones, (40-99%), por lo que no estaría indicado su uso en estos casos. No se recomienda realizar TC torácica en los menores de 18 años con COVID-19, excepto en casos graves con compromiso respiratorio, los pacientes con enfermedades de subyacentes presentan también alteraciones radiológicas con mayor frecuencia y en estos casos podría recomendarse la realización de RX tórax. (Recomendación fuerte, bajo grado de evidencia).

La ecografía a pie de cama puede ser una alternativa al uso de Rx tórax y de la TC, en manos de clínicos entrenados; es una técnica ágil, accesible y no invasiva. Además, evita la radiación y minimiza los riesgos de dispersión del virus al disminuir los desplazamientos del paciente (recomendación débil, muy bajo grado de evidencia).

Bibliografía

1. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25.

2. van Kasteren PB, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, de Jonge J, van den Brandt A, et al. Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. J Clin Virol. 2020;128:104412.

3. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. Biosensors and Bioelectronics. 2020;165:112454.

4. Zhen W, Manji R, Smith E, Berry GJ. Comparison of Four Molecular In Vitro Diagnostic Assays for the Detection of SARS-CoV-2 in Nasopharyngeal Specimens. J Clin Microbiol. 2020;58.

5. Mahendiratta S, Batra G, Sarma P, Kumar H, Bansal S, Kumar S, et al. Molecular diagnosis of COVID-19 in different biologic matrix, their diagnostic validity and clinical relevance: A systematic review. Life Sci. 2020;258:118207.

6. Evidence-summary-for-alternative-specimens-for-SARS-CoV-2-detection.pdf [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-08/Evidence-summary-for-alternative-specimens-for-SARS-CoV-2-detection.pdf

7. Wandernoth P, Kriegsmann K, Groh-Mohanu C, Daeumer M, Gohl P, Harzer O, et al. Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by Mass Spectrometry. Viruses. 2020;12:849.

8. Riccò M, Ranzieri S, Peruzzi S, Valente M, Marchesi F, Balzarini F, et al. RT-qPCR assays based on saliva rather than on nasopharyngeal swabs are possible but should be interpreted with caution: results from a systematic review and meta-analysis. Acta Biomed. 2020;91:e2020025.

9. Capecchi E, Di Pietro GM, Luconi E. Is Nasopharyngeal Swab Comparable With Nasopharyngeal Aspirate to Detect SARS-CoV-2 in Children? Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. 2020 [citado 6 de septiembre de 2020];Publish Ahead of Print. Disponible en: https://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002824

10. Palmas G, Moriondo M, Trapani S, Ricci S, Calistri E, Pisano L, et al. Nasal Swab as Preferred Clinical Specimen for COVID-19 Testing in Children. Pediatr Infect Dis J. 2020;39:e267-70.

11. Di Pietro GM, Capecchi E, Luconi E, Lunghi G, Bosis S, Bertolozzi G, et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 in children: accuracy of nasopharyngeal swab compared to nasopharyngeal aspirate. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40:1155-60.

12. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao MC, Dendukuri N, McDonald EG, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2021;

13. Trobajo-Sanmartín C, Adelantado M, Navascués A, Guembe MJ, Rodrigo-Rincón I, Castilla J, et al. Self-collection of saliva specimens as a suitable alternative to nasopharyngeal swabs for the diagnosis of SARS-CoV-2 by RT-qPCR. J Clin Med. 2021;10:1-9.

14. Fougère Y, Schwob JM, Miauton A, Hoegger F, Opota O, Jaton K, et al. Performance of RT-PCR on Saliva Specimens Compared With Nasopharyngeal Swabs for the Detection of SARS-CoV-2 in Children: A Prospective Comparative Clinical Trial. Pediatr Infect Dis J. 2021;40:e300-4.

15. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A, Pollock NR, Denkinger CM. Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: a Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Microbiol. 2021;59.

16. Atum M, Boz AAE, Çakır B, Karabay O, Köroğlu M, Öğütlü A, et al. Evaluation of Conjunctival Swab PCR Results in Patients with SARS-CoV-2 Infection. Ocular Immunology and Inflammation. 2020;28:745-8.

17. Xu CLH, Raval M, Schnall JA, Kwong JC, Holmes NE. Duration of Respiratory and Gastrointestinal Viral Shedding in Children With SARS-CoV-2: A Systematic Review and Synthesis of Data. Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. 2020 [citado 6 de septiembre de 2020];Publish Ahead of Print. Disponible en: https://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002814

18. Mallett S, Allen AJ, Graziadio S, Taylor SA, Sakai NS, Green K, et al. At what times during infection is SARS-CoV-2 detectable and no longer detectable using RT-PCR-based tests? A systematic review of individual participant data. BMC Med. 2020;18:346.

19. Yan D, Zhang X, Chen C, Jiang D, Liu X, Zhou Y, et al. Characteristics of Viral Shedding Time in SARS-CoV-2 Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Public Health. 2021;9:652842.

20. Rapid-HTA-of-alternative-diagnostic-tests.pdf [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-10/Rapid-HTA-of-alternative-diagnostic-tests.pdf

21. Smithgall MC, Scherberkova I, Whittier S, Green DA. Comparison of Cepheid Xpert Xpress and Abbott ID Now to Roche cobas for the Rapid Detection of SARS-CoV-2. Journal of Clinical Virology. 2020;128:104428.

22. Zhen W, Smith E, Manji R, Schron D, Berry GJ. Clinical Evaluation of Three Sample-to-Answer Platforms for Detection of SARS-CoV-2. McAdam AJ, editor. J Clin Microbiol. 2020;58:e00783-20, /jcm/58/8/JCM.00783-20.atom.

23. LeBlanc JJ, Gubbay JB, Li Y, Needle R, Arneson SR, Marcino D, et al. Real-time PCR-based SARS-CoV-2 detection in Canadian laboratories. J Clin Virol. 2020;128:104433.

24. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, et al. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. J Clin Microbiol. 2020;58.

25. Hogan CA, Garamani N, Lee AS, Tung JK, Sahoo MK, Huang C, et al. Comparison of the Accula SARS-CoV-2 Test with a Laboratory-Developed Assay for Detection of SARS-CoV-2 RNA in Clinical Nasopharyngeal Specimens. McAdam AJ, editor. J Clin Microbiol. 2020;58:e01072-20, /jcm/58/8/JCM.01072-20.atom.

26. Cradic K, Lockhart M, Ozbolt P, Fatica L, Landon L, Lieber M, et al. Clinical Evaluation and Utilization of Multiple Molecular In Vitro Diagnostic Assays for the Detection of SARS-CoV-2. American Journal of Clinical Pathology. 2020;154:201-7.

27. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8:CD013705.

28. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3:CD013705.

29. Linares M, Pérez-Tanoira R, Carrero A, Romanyk J, Pérez-García F, Gómez-Herruz P, et al. Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms. J Clin Virol. 2020;133:104659.

30. Albert E, Torres I, Bueno F, Huntley D, Molla E, Fernández-Fuentes MÁ, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. Clinical Microbiology and Infection [Internet]. 2020 [citado 11 de diciembre de 2020]; Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20306972

31. Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, Plata M, Romero MP, et al. Diagnostic Accuracy of the Panbio SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Compared with Rt-Pcr Testing of Nasopharyngeal Samples in the Pediatric Population. J Pediatr. 2021;

32. Sood N, Shetgiri R, Rodriguez A, Jimenez D, Treminino S, Daflos A, et al. Evaluation of the Abbott BinaxNOW rapid antigen test for SARS-CoV-2 infection in children: Implications for screening in a school setting. PLoS One. 2021;16:e0249710.

33. Chen M, Qin R, Jiang M, Yang Z, Wen W, Li J. Clinical applications of detecting IgG, IgM or IgA antibody for the diagnosis of COVID-19: A meta-analysis and systematic review. Int J Infect Dis. 2021;104:415-22.

34. Mekonnen D, Mengist HM, Derbie A, Nibret E, Munshea A, He H, et al. Diagnostic accuracy of serological tests and kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2020;e2181.

35. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19:Serologic Testing. Clin Infect Dis [Internet]. 2020; Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L632849147&from=export

36. Serrano MM, Rodríguez DN, Palop NT, Arenas RO, Córdoba MM, Mochón MDO, et al. Comparison of commercial lateral flow immunoassays and ELISA for SARS-CoV-2 antibody detection. Journal of Clinical Virology. 2020;129:104529.

37. Hoschler K, Ijaz S, Andrews N, Ho S, Dicks S, Jegatheesan K, et al. SARS Antibody Testing in Children: Development of Oral Fluid Assays for IgG Measurements. Microbiol Spectr. 10:e00786-21.

38. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang C-B, Grimmler M, et al. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. Clin Chem Lab Med. 2020;58:2009-16.

39. Yoon S, Li H, Lee KH, Hong SH, Kim D, Im H, et al. Clinical Characteristics of Asymptomatic and Symptomatic Pediatric Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review. Medicina (Kaunas). 2020;56.

40. Martins MM, Prata-Barbosa A, Magalhães-Barbosa MC de, Cunha AJLA da. Clinical and laboratory characteristics of sars-cov-2 infection in children and adolescents. Rev Paul Pediatr. 2021;39:e2020231.

41. Liu C, He Y, Liu L, Li F, Shi Y. Children with COVID-19 behaving milder may challenge the public policies: a systematic review and meta-analysis. BMC Pediatr. 2020;20:410.

42. Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian Pediatr. 2020;57:820-6.

43. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. Eur J Pediatr. 2020;179:1029-46.

44. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. Clin Biochem. 2020;81:1-8.

45. Karbuz A, Akkoc G, Bedir Demirdag T, Yilmaz Ciftdogan D, Ozer A, Cakir D, et al. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children With COVID-19 in Turkey. Front Pediatr. 2021;9:631547.

46. Mustafa NM, A Selim L. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Virol. 2020;128:104395.

47. McLaren SH, Dayan PS, Fenster DB, Ochs JB, Vindas MT, Bugaighis MN, et al. Novel Coronavirus Infection in Febrile Infants Aged 60 Days and Younger. Pediatrics. 2020;146: e20201550

48. Storch-de-Gracia P, Leoz-Gordillo I, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada-Pellitero S, et al. Clinical spectrum and risk factors for complicated disease course in children admitted with SARS-CoV-2 infection. An Pediatr Barc Spain 2003. 2020; 93:323-33.

49. Islam N, Salameh J-P, Leeflang MM, Hooft L, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. The Cochrane database of systematic reviews. 2020;11:CD013639.

50. Ugas-Charcape CF, Ucar ME, Almanza-Aranda J, Rizo-Patrón E, Lazarte-Rantes C, Caro-Domínguez P, et al. Pulmonary imaging in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a series of 140 Latin American children. Pediatr Radiol. 2021;51:1597-607.

51. Shelmerdine SC, Lovrenski J, Caro-Domínguez P, Toso S, Collaborators of the European Society of Paediatric Radiology Cardiothoracic Imaging Taskforce. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a systematic review of imaging findings. Pediatr Radiol. 2020;50:1217-30.

52. Li W, Fang Y, Liao J, Yu W, Yao L, Cui H, et al. Clinical and CT features of the COVID-19 infection: comparison among four different age groups. Eur Geriatr Med. 2020; 11:843-50.

53. Mohammadi A, Mohebbi I, khademvatani K, Pirnejad H, Mirza-Aghazadeh J, Gharebaghi N, et al. Clinical and radiological characteristics of pediatric patients with COVID-19: focus on imaging findings. Jpn J Radiol. 2020; 38:987-992.

54. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020;296:e32-40.

55. Steinberger S, Lin B, Bernheim A, Chung M, Gao Y, Xie Z, et al. CT Features of Coronavirus Disease (COVID-19) in 30 Pediatric Patients. AJR Am J Roentgenol. 2020;215:1303-1311.

56. He J-L, Luo L, Luo Z-D, Lyu J-X, Ng M-Y, Shen X-P, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. Respiratory Medicine. 2020;168:105980.

57. Alilio PM, Ebeling-Koning NE, Roth KR, Desai T. Lung point-of-care (POCUS) ultrasound in a pediatric COVID-19 case. Radiol Case Rep. 2020;15:2314-8.

58. Kennedy TM, Malia L, Dessie A, Kessler DO, Ng L, Chiang EL, et al. Lung Point-of-Care Ultrasound in Pediatric COVID-19: A Case Series. Pediatr Emerg Care. 2020; 36:544-548.

59. Cho Y-J, Song K-H, Lee Y, Yoon JH, Park JY, Jung J, et al. Lung ultrasound for early diagnosis and severity assessment of pneumonia in patients with coronavirus disease 2019. Korean J Intern Med. 2020;35:771-81.

60. Denina M, Scolfaro C, Silvestro E, Pruccoli G, Mignone F, Zoppo M, et al. Lung ultrasound in children with COVID-19. Pediatrics. 2020; 146: e20201157

61. Musolino A. Lung ultrasound in children with covid-19: preliminary findings. Ultrasound in Med & Biol. 46:2094-8.

62. Gregori G. Lung ultrasound in outpatient approach to children with suspected COVID 19. Italian Journal of Pediatrics. 46:171.

63. Caro-Dominguez P, Shelmerdine SC, Toso S, Secinaro A, Toma P, Damasio MB, et al. Thoracic imaging of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a series of 91 cases. Pediatr Radiol. 2020;50:1354-68.

4. Tratamiento

Preguntas para responder

4.1. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 hidroxicloroquina o cloroquina son eficaces?

4.2. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 los corticoides son eficaces?

4.3. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 los bloqueadores del receptor de la interleuquina 6 (tocilizumab, sarilumab) son eficaces?

4.4. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 el plasma hiperinmune o las inmunoglobulinas son eficaces?

4.5. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 con o sin síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS) asociado a la infección por SARS-CoV-2 existe algún tratamiento efectivo?

4.6. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 los antivirales y otros tratamientos (remdesivir, ritonavir/lopinavir, favipiravir, umifenovir, ácido alfa-lipoico, baloxavir-marboxil, bavirina, alfa-Interferón, ruxolitinib, colchicina, febuxostat, beta 1a-interferón, azivudina, leflunomida, ribavirina y calcifediol) son eficaces?

4.7. Otras intervenciones no analizadas

Especificaciones a las preguntas PICO:

Se incluyeron en la revisión cualquier tipo de estudio en población pediátrica y como evidencia indirecta, en ausencia de ECA pediátricos, ECA en población adulta que compararan los tratamientos evaluados con placebo o cuidados estándar. Se consideraron los resultados referidos a medidas de efecto clínicas críticas o importantes: mortalidad/supervivencia, ventilación mecánica/ duración, ingreso en UCI/ duración, soporte respiratorio no invasivo/ duración, necesidad de soporte vasoactivo, complicaciones vasculares (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidentes cerebrovasculares), otras complicaciones; en ausencia de resultados importantes podrían analizarse otras medidas de resultado (ej. duración del ingreso hospitalario o síntomas). De la valoración se excluyeron los resultados referidos a carga viral, por su dudosa correlación clínica.

4.1. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, hidroxicloroquina o cloroquina son eficaces?

Al comienzo de la pandemia de COVID-19, la gravedad de la infección y la ausencia de tratamientos eficaces motivó el uso de múltiples combinaciones terapéuticas sin evidencia alguna de su eficacia y seguridad. El conocimiento de la actividad in vitro de la cloroquina y de su análogo, la hidroxicloroquina, frente al virus SARS-CoV-2, y su relativa disponibilidad motivó que fuera uno de los tratamientos más

empleados, especialmente la hidroxicloroquina, por tener un mejor perfil de seguridad y tener menos interacciones farmacológicas que la cloroquina[1,2].

La publicación del estudio de Gautret *et al*.[3] comentado en Evidencias en Pediatría[4], que mostraba una importante reducción de la carga viral en un reducido grupo de pacientes tratados con hidroxicloroquina, mayor incluso cuando se usaba en combinación con azitromicina, constituyó un estímulo para su prescripción, a pesar de que la calidad de la evidencia se catalogó de muy baja y de que no presentaba resultados de medidas de efecto clínicas.

Para esta revisión se buscaron estudios sobre uso de hidroxicloroquina o cloroquina, de cualquier diseño para población pediátrica y de ECA con medidas de efecto clínicas para cualquier grupo de edad. En la revisión inicial realizada para este informe se encontraron 12 estudios y cuatro más fueron identificados desde las referencias bibliográficas. Se actualizó la búsqueda a fecha de 31 de diciembre, para búsqueda sistemática y búsqueda individualizada no sistemática posterior, localizándose tres estudios más. La selección incluía 12 ECA[5–16] y 6 revisiones sistemáticas (RS)[17–22]. Se descartaron dos por no ser ECA y uno por comparar dos pautas diferentes de hidroxicloroquina. Las revisiones sólo se consideraron como fuente de referencias. Todos los estudios habían empleado hidroxicloroquina e incluían población adulta.

En las tablas del Anexo se presenta la valoración de los 12 ECA (Tabla A4.1.1) y de las seis RS (Tabla A4.1.2). Dos ECA valorados se descartaron para el metanálisis (MA) por presentar comparaciones con tratamientos alternativos[12,14]. Se muestra también la tabla que muestra la valoración de riesgo de sesgo de los ECA (Tabla A4.1.3) y en las figuras 4.1.1 a 4.1.4 los diagramas de bosque (forest-plot) de los metanálisis para mortalidad, necesidad de ventilación mecánica, progresión radiológica y duración de síntomas. Se obviaron los resultados referidos a duración de la detección de SARS-CoV-2.

En la tabla 4.1.4 se presenta la valoración GRADE de la evidencia. La calidad de la evidencia para las medidas de mortalidad y ventilación mecánica se consideró baja, aunque de importancia crítica. Para progresión radiológica y duración de síntomas la calidad era muy baja e importante, pero no crítica. Ninguna de las medidas de efecto mostró beneficio alguno de la hidroxicloroquina.

Nuevos estudios publicados confirman la tendencia observada en ensayos previos [20]; su incorporación al metanálisis no modificaría la dirección ni la significación del efecto.

La información proporcionada en los estudios evaluados no permitía, por su heterogeneidad, hacer estimaciones agrupadas de riesgo de efectos adversos. La mayoría de los ECA excluían sujetos de riesgo, como aquellos con QT prolongado. La revisión sistemática de Chen[17], estimó a partir de los resultados de cuatro de los trabajos incluidos en nuestra revisión un aumento de riesgo de efectos adversos globales y gastrointestinales, pero no cardíacos.

De la evidencia a la recomendación

La evidencia es de calidad baja para medidas de efecto importantes o críticas. La relación beneficio-riesgo es desfavorable, por lo que clínicos y pacientes informados rechazarían su indicación, aunque el tratamiento es barato y accesible.

Aunque la evidencia es de calidad baja para las principales medidas de efecto, el potencial riesgo de efectos adversos nos lleva a hacer una recomendación **fuerte en contra** del uso de hidroxicloroquina en pacientes COVID-19. Aunque constituye evidencia parcialmente indirecta, la recomendación es extensible a la cloroquina. No es previsible que aparezcan nuevos estudios que cambien la dirección o fuerza de esta recomendación.

Figura 4.2.1. Forest-plot del metanálisis de mortalidad.

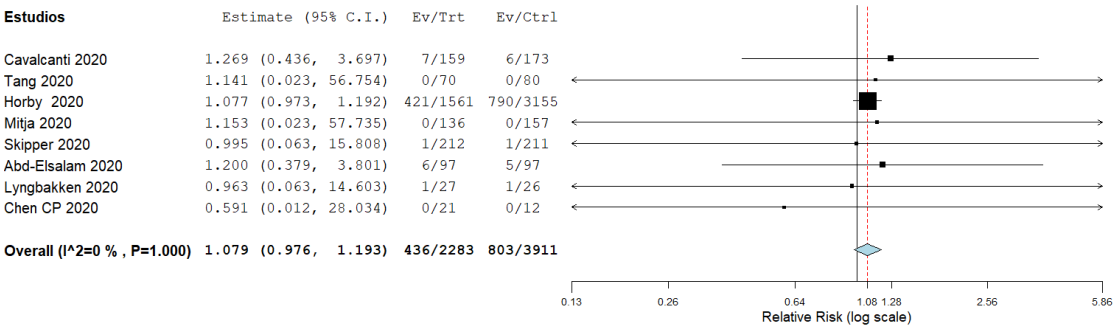


Figura 4.2.2. Forest-plot del metanálisis de ventilación mecánica.

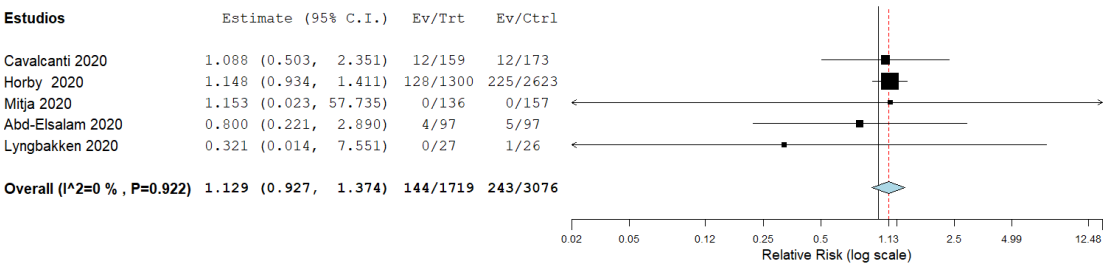


Figura 4.2.3. Forest-plot del metanálisis de progresión radiológica.

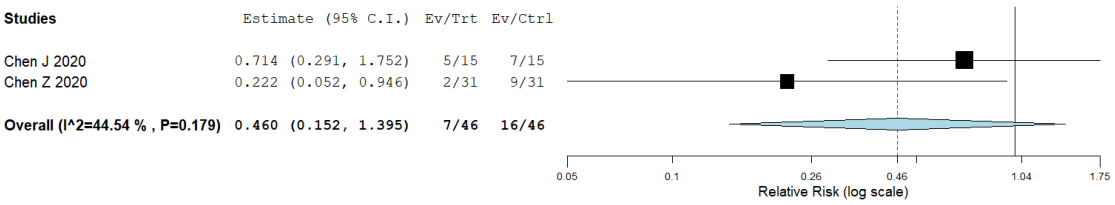


Figura 4.2.4.- Forest-plot del metanálisis de duración de síntomas.

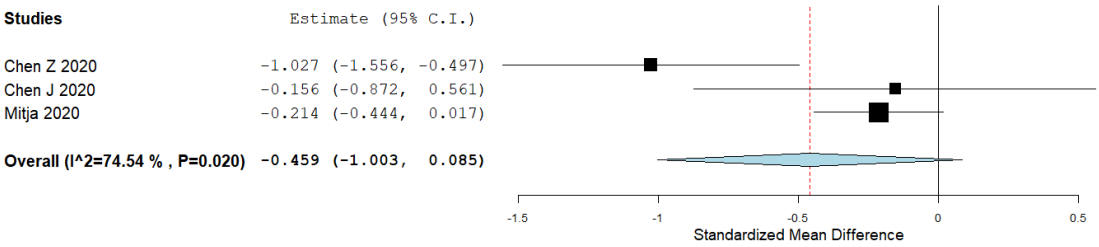


Tabla 4.2.1. Valoración GRADE; Intervención evaluada: Hidroxicloroquina vs tratamiento convencional o placebo en COVID-19.

		Limitaciones					Resumen de resultados					
								Efecto				
Nº Estudios	Diseño	Sesgos	Inconsistencia	Relación indirecta	Impre-cisión	Otras	Nº pacientes	Riesgo basal	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad final	Importancia
Comparación: Hidroxicloroquina vs tratamiento convencional o placebo												
Medida de Resultado: Mortalidad												
8[a]	ECA	-1		-1			6194	20,5%	RR 1,07 (0,97 a 1,19)	-	Baja	Crítica
Medida de Resultado: Ventilación mecánica												
5[b]	ECA	-1		-1			4795	7,8%	RR 1,12 (0,92 a 1,37)	-	Baja	Crítica
Medida de Resultado: Progresión radiológica												
2[c]	ECA	-1		-1	-1		92	34,7%	RR 0,46 (0,15 a 1,39)	-	Muy Baja	Importante
Medida de Resultado: Duración de síntomas (fiebre, días)												
3[d]	ECA	-1	-1	-1			385	10,6 días	DME -0,45 (-1,00 a 0,08)	-	Muy baja	Importante

2

[2] DME diferencia de medias estandarizada; ECA ensayo clínico aleatorizado; IC 95 intervalo de confianza del 95%;
a Cavalcanti 2020, Tang 2020, Horby 2020, Mitjà 2020, Abd-Elsalam 2020, Lyngbakken 2020 y Chen CP 2020
b Cavalcanti 2020, Horby 2020, Mitjà 2020 Abd-Elsalam 2020 y Lyngbakken 2020
c Chen J 2020 y Chen Z 2020
d Chen J 2020, Chen Z 2020 y Mitjà 2020

4.2. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, los corticoides son eficaces?

Aunque en la epidemia de 2003 causada por el SARS-CoV se administraron corticoesteroides en pacientes con enfermedad respiratoria grave[23]; en los momentos iniciales de la pandemia de COVID-19, teniendo en cuenta la evidencia indirecta de la ausencia de efectos beneficiosos y el riesgo de eventos adversos importantes observado en su uso en otras infecciones virales respiratorias, muchas organizaciones y autoridades sanitarias desaconsejaron la utilización de corticoides para el tratamiento de COVID-19.

Los primeros datos se recogieron de estudios retrospectivos y observacionales, aunque tras la publicación de los resultados del estudio de Horby *et al*. (RECOVERY)[24], a favor de la dexametasona, se fue estableciendo mejor su papel y generalizando su uso[25]. Las recomendaciones actuales se basan en ensayos clínicos, cuya evidencia se ha resumido en una RS[26], aún no actualizada.

Para esta revisión se buscaron estudios sobre uso de corticoides de cualquier diseño para población pediátrica y de ECA con medidas de efecto clínicas para cualquier grupo de edad. Se realizó búsqueda hasta el 31 de diciembre para búsqueda sistemática y búsqueda individualizada no sistemática posterior. En la revisión inicial se encontraron 11 estudios, por revisión de referencias bibliográficas tres estudios más y dos ensayos iniciados, no publicados. Posteriormente se encontraron sólo referencias al diseño de tres nuevos ensayos. La selección incluía 9 ECA[24,27–34] y 7 RS. Solo se ha considerado una RS[26], aunque no sus resultados, por no estar actualizados, la única que incluía exclusivamente ECA. Los corticoides utilizados han sido dexametasona, hidrocortisona y metilprednisolona.

Por la situación de pandemia y el momento de realización de los ensayos, la mayoría son abiertos, sin cegamiento, aunque ello no ha condicionado la asignación, ni el proceso de aleatorización y es poco probable que haya influido en algunas de las medidas de resultados evaluadas (mortalidad, necesidad de inicio de ventilación mecánica [VM], días sin asistencia respiratoria). En los resultados analizados ha influido la publicación del estudio RECOVERY, el que mayor peso aporta a los análisis, que ha motivado la finalización prematura de otros estudios. La valoración de efectos adversos no ha sido bien detallada en algunos estudios y fue reportada de forma diferente, lo que ha impedido unificar resultados, aunque los corticoides son fármacos utilizados hace tiempo con dosis equivalentes conocidas y un perfil de seguridad en infecciones graves también conocido.

En las tablas del anexo se presentan la valoración de los 9 ECA (Tabla A4.2.1) y de la RS (Tabla A4.2.2). Todos estos estudios analizan población adulta. Para nuestro metanálisis se valoró descartar el estudio de Corral-Gudino (GLUCOCOVID)[31], por incluir datos de pacientes no aleatorizados (probablemente los más graves, lo que iría en contra del corticoide) y el COVID-Steroid[32] (por riesgo de sesgo) aunque en el análisis de sensibilidad, su exclusión no mostró cambios en los resultados; también se valoró la exclusión de pacientes leves sin necesidad de oxígeno. La necesidad de VM inicial de los ensayos fue variable, cinco incluían pacientes en UCI, tres pacientes hospitalizados con enfermedad moderada-grave o afectación respiratoria (uno de ellos, Jerónimo *et al*.[33], METCOVID, con información

de subgrupos diferenciados [uno con VM, otro sin VM pero con oxigenoterapia o SpO2 ≤ 94% con aire ambiente] y finalmente uno, el de Horby *et al*.[24], RECOVERY, con tres subgrupos: sin soporte respiratorio, con oxigenoterapia (administrada a través de cualquier dispositivo/incluyendo ventilación mecánica no invasiva [VMNI] y con VM.

En la correspondiente tabla del anexo se muestra la valoración de riesgo de sesgos de los ECA (Tabla A4.2.3) y en las figuras 4.2.1 a 4.2.3 los diagramas de bosque (forest-plot) de los metanálisis para mortalidad, agrupados según los diferentes corticoides y niveles de gravedad (según el porcentaje de pacientes con VM a la inclusión) y el MA por necesidad de inicio de VM. En los análisis, excluyendo los pacientes sin oxigenoterapia, los resultados son favorables para los corticoides; se encontró eficacia en la mortalidad de forma global y en los estudios con dexametasona. También se observó beneficio en la medida de efecto necesidad de inicio de VM.

Los resultados del MA por mortalidad difieren en parte de los de la RS de la OMS, probablemente porque la versión publicada no se ha actualizado todavía y no cuenta con los resultados finales de algunos estudios. Nuestro MA incluye un estudio más e incorpora grupos de pacientes con menor gravedad (sin oxígeno o soporte respiratorio bajo: Horby-a, Horby-b, METCOVID NoVM). No se puede descartar la presencia de sesgos de publicación, ya que como muestra el diagrama de bosque (figura 4) faltan estudios de pequeño tamaño en contra de corticoides, aunque es poco probable que moviera el efecto global. La heterogeneidad en la presentación de datos impide hacer estimaciones agrupadas de otras variables de progresión de gravedad, necesidad de soporte o tiempo de ingreso, aunque en medidas como días libre de soporte VM o variables combinadas de mortalidad-necesidad ingreso en UCI-VM los resultados también fueron favorables a los corticoides.

Tras la búsqueda realizada en esta primera actualización, no se obtiene nueva información relevante. Con la publicación definitiva de los estudios METCOVID[33] y GLUCOCOVID[31], se obtiene información más detallada, destacando que en el estudio GLUCOCOVID dentro del grupo de Intervención se expone de forma diferenciada la información de forma exclusiva de los pacientes correctamente aleatorizados- sin incluir a los que reciben tratamiento según del médico responsable/ clínico (GC N=35 frente a la muestra previa N=56) motivo por el que en nuestro MA no se incluyeron los datos de este estudio, aunque la muestra es muy pequeña. Se han publicado dos RS tras la primera versión de este documento, que no aportan información nueva: una RS (Cordeiro *et al.*)[35] que no solo incluye datos de ECA, sino también de estudios de cohortes, retrospectivos; y otra RS (Pulakurthi *et al.*[36]) que incluye sólo 6 de los 9 ECA evaluados en nuestra revisión, con información de 2 ensayos nuevos [37,38] con muestras muy pequeñas (GI N=77; GC N=71) de pacientes adultos, ciego para paciente, con muy poco peso en el resultado evaluado final.

En la tabla 4.2.1 se presenta la valoración GRADE de la evidencia. La calidad de la evidencia se consideró moderada, principalmente por ser indirecta (población adulta), y para algunas medidas baja por imprecisión o inconsistencia. La ausencia de enmascaramiento en los ECA no se penalizó, por la objetividad de las medidas de efecto. Estas medidas se consideraron de importancia crítica para mortalidad e importante para VM. El uso de corticoides mostró beneficio global para mortalidad y reducción de VM. Los análisis por subgrupos sólo permiten estimar un efecto significativo para el uso

de dexametasona. Por grupos de gravedad, se observa una mayor tendencia a favor en los pacientes graves, mayoritariamente con VM, y también en los leves, si excluimos los que no precisaron oxigenoterapia. Las diferencias entre tipos de corticoides parecen más debidas al peso del estudio de Horby en los análisis que a diferencias reales.

De la evidencia a la recomendación

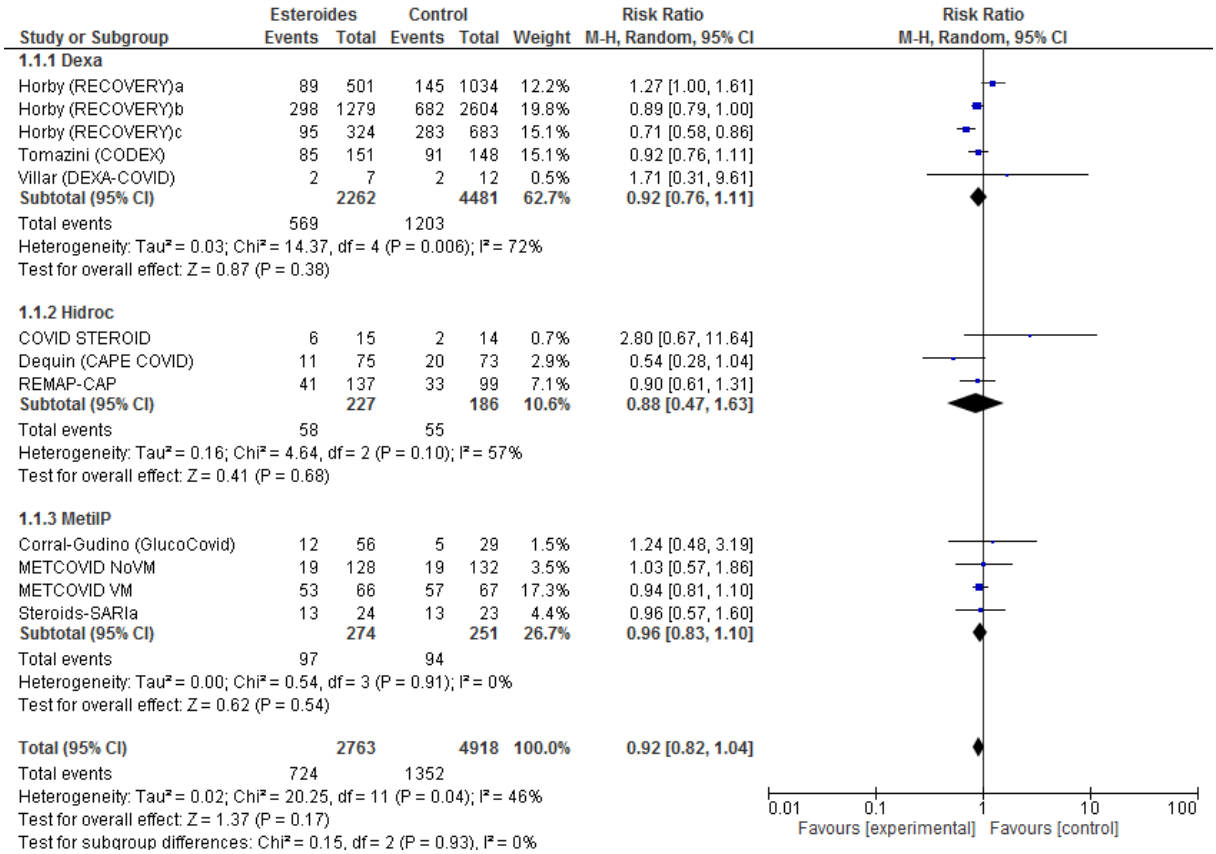
Aunque el análisis de los efectos secundarios no ha sido posible por la variabilidad de notificación, teniendo en cuenta la importancia de la medida de resultado, el coste bajo de los corticoides sistémicos respecto a otros fármacos, junto con su fácil accesibilidad y las pautas de tratamiento durante tiempos relativamente breves; el balance riesgo-beneficio y la aceptabilidad tanto para el paciente como de forma global resultarían adecuados.

Considerando la importancia clínica de las medidas de efecto (mortalidad, VM), la calidad de la evidencia moderada-baja, la magnitud del efecto (sólo es significativa de forma global), y el carácter indirecto de la evidencia (estudios en adultos), realizamos una recomendación débil a favor del uso de corticoides en pacientes pediátricos con enfermedad respiratoria grave; la evidencia podría apoyar, también de forma débil, su uso en pacientes con enfermedad moderada, en base a la potencial reducción de la necesidad de VM.

Es previsible que estas recomendaciones deban revisarse cuando se disponga de resultados de estudios en población pediátrica y en pacientes con clínica más leve.

Figura 4.3.1. Forest-plot del metanálisis de mortalidad: total y por tipo de corticoide.

4.3.1.1 Todos los estudios incluidos.



Horby (RECOVERY)a (sin oxígeno); Horby (RECOVERY)b (oxigenoterapia ó VMNI), Horby (RECOVERY)c (ventilación mecánica); METCOVID NoVM (con SatO2 < 94% u oxigenoterapia); METCOVID VM

4.3.1.2 Descartando el grupo pacientes del estudio Horby *et al*. sin gravedad respiratoria, necesidad de oxigenoterapia o soporte respiratorio-ingreso UCI (Horby [RECOVERY]a)

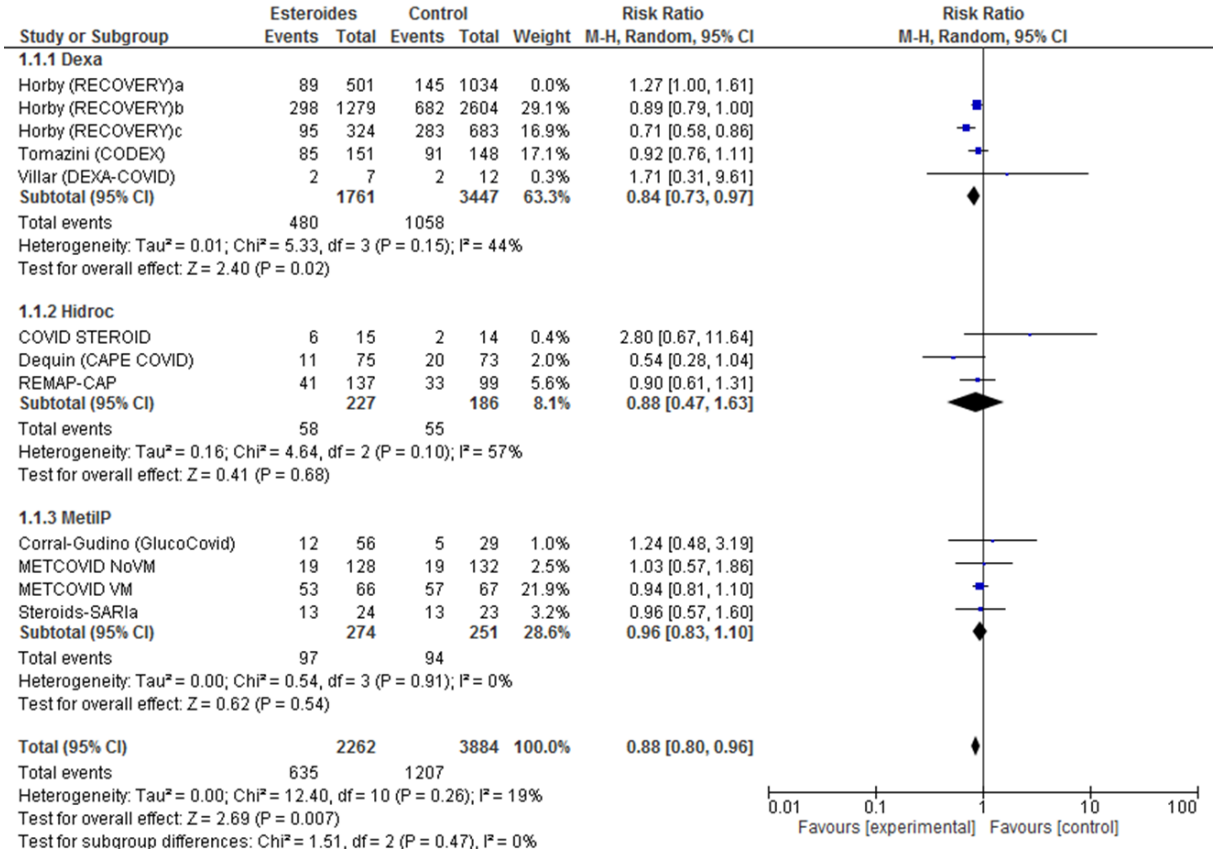
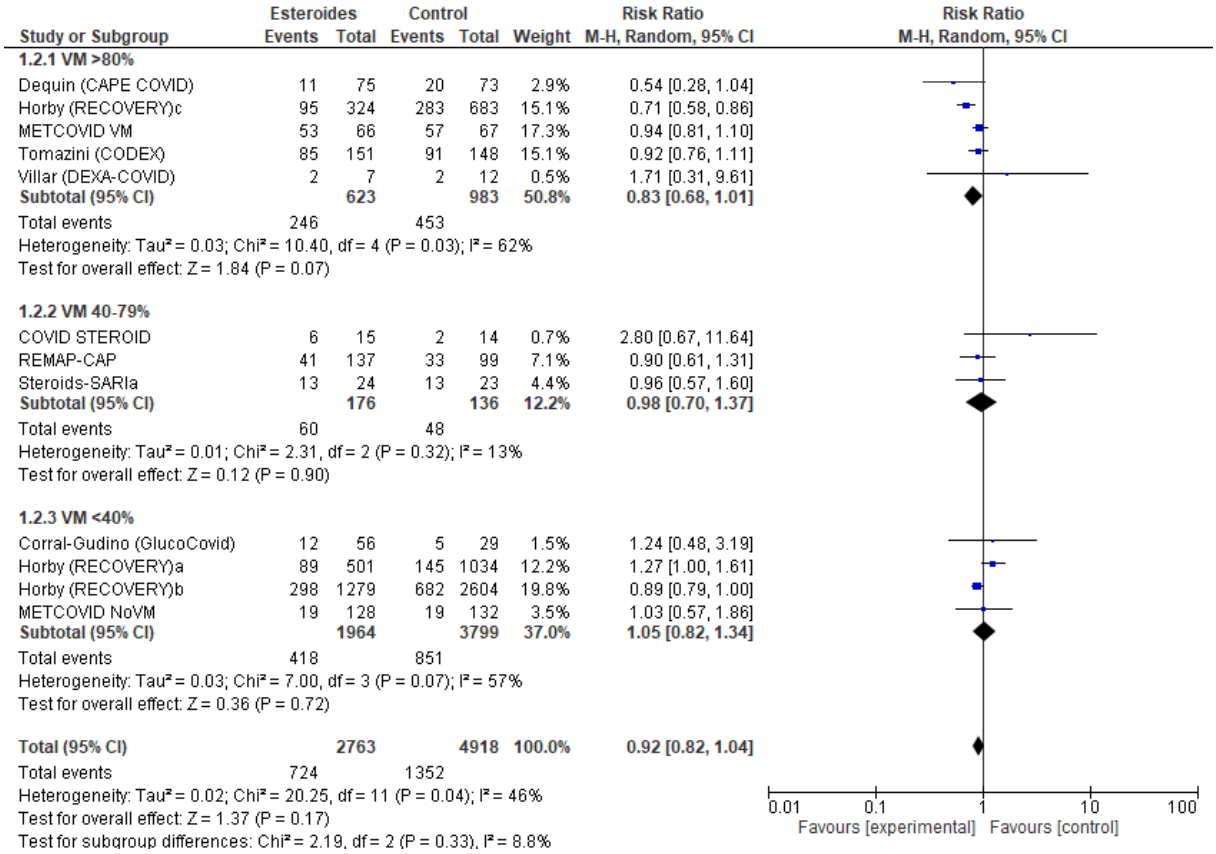


Figura 4.3.2 Forest-plot del metanálisis de mortalidad, según necesidad de ventilación mecánica inicial de la muestra

4.3.2.1. Todos los estudios incluidos.



4.3.2.2. Descartando el grupo de pacientes del estudio Horby *et al*. sin gravedad respiratoria, necesidad de oxigenoterapia o soporte respiratorio-ingreso UCI (Horby [RECOVERY]a)

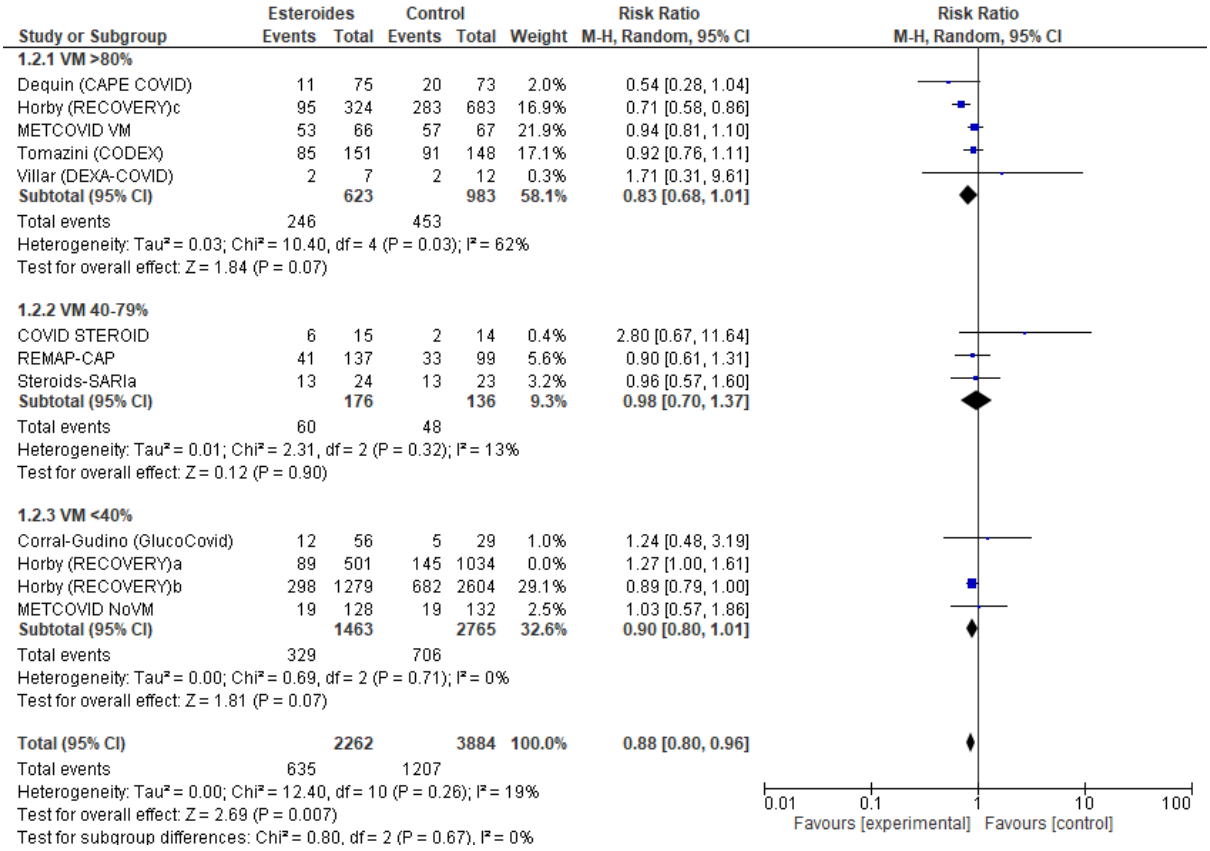


Figura 4.3.3- Forest-plot del metanálisis inicio de ventilación mecánica

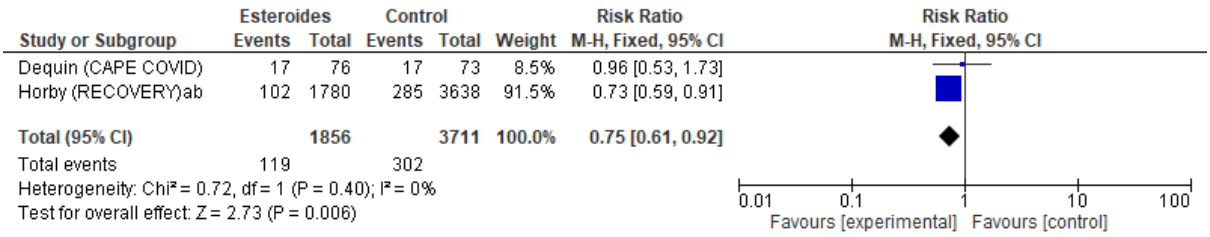


Figura 4.3.4- Funnel-plot/ diagrama de bosque según tipo de corticoide

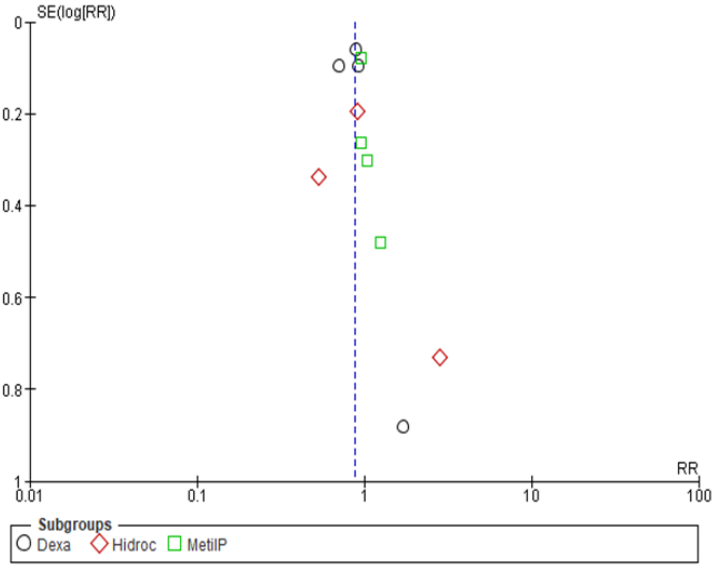


Tabla 4.3.1 Valoración GRADE; Intervención evaluada: corticoides vs tratamiento convencional o placebo en COVID-19.

								Resumen de resultados				
		Limitaciones						Efecto				
Nº Estudios	Diseño	Sesgos	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras	Nº pacientes	Riesgo basal	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad final	Importancia
Comparación: Corticoides vs tratamiento convencional o placebo												
Medida de Resultado: Mortalidad												
9 (12)[1]	ECA		-1	-1			7681	27,4%	RR 0,92 (0,82 a 1,04)	-	Baja	Crítica
Medida de Resultado: Mortalidad, excluyendo grupos sin oxigenoterapia												
9 (11)[2]	ECA			-1			6146	31,0%	RR 0,88 (0,80 a 0,96)	NNT 27 (17 a 81)	Moderada	Crítica
Medida de Resultado: Mortalidad, excluyendo grupos sin oxigenoterapia o de baja calidad.												
7 (9)[3]	ECA			-1			6032	31,2%	RR 0,87 (0,80 a 0,95)	NNT 25 (17 a 65)	Moderada	Crítica
Comparación: Dexametasona vs tratamiento convencional o placebo												
Medida de Resultado: Mortalidad												
3 (5) [4]	ECA			-1			6743	26,8%	RR 0,92 (0,76 a 1,11)	-	Moderada	Crítica
Medida de Resultado: Mortalidad, excluyendo grupos sin oxigenoterapia												
3 (4)[5]	ECA			-1			5208	30,7,0%	RR 0,84 (0,73 a 0,97)	NNT 21 (13 a 109)	Moderada	Crítica
Comparación: Hidrocortisona vs tratamiento convencional o placebo												
Medida de Resultado: Mortalidad												
3[6]	ECA			-1	-1		413	29,5%	RR 0,88 (0,47 a 1,63)	-	Baja	Crítica
Comparación: Metilprednisolona vs tratamiento convencional o placebo												
Medida de Resultado: Mortalidad												

		Limitaciones					Resumen de resultados				
								Efecto			
Nº Estudios	Diseño	Sesgos	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras	Nº pacientes	Riesgo basal	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad final	Importancia
3 (4)[7]	ECA			-1			525	37,4%	RR 0,96 (0,83 a 1,10)	-	Moderada	Crítica
Comparación: Corticoides vs tratamiento convencional o placebo en grupo con >80% con VM Medida de Resultado: Mortalidad												
5[8]	ECA			-1			1606	46,0%	RR 0,83 (0,68 a 1,01)	-	Moderada	Crítica
Comparación: Corticoides vs tratamiento convencional o placebo en grupo con 40-79% con VM Medida de Resultado: Mortalidad												
3[9]	ECA			-1	-1		312	35,2%	RR 0,98 (0,70 a 1,37)	-	Baja	Crítica
Comparación: Corticoides vs tratamiento convencional o placebo en grupo con <40% con VM Medida de Resultado: Mortalidad												
3 (4)[10]	ECA			-1			5763	22,4%	RR 1,05 (0,82 a 1,34)	-	Moderada	Crítica
Medida de Resultado: Mortalidad, excluyendo grupos sin oxigenoterapia												
3[11]	ECA			-1			4228	25,5%	RR 0,90 (0,80 a 1,01)	-	Moderada	Crítica
Comparación: Corticoides vs tratamiento convencional o placebo Medida de Resultado: Inicio de ventilación mecánica												
2 (3)[12]	ECA			-1			5567	8,1%	RR 0,75 (0,61 a 0,92)	NNT 50 (32 a 155)	Moderada	Importante

1 Tomazini (CODEX), Villar (DEXA-COVID), COVID STEROID, Dequin (CAPE COVID), REMAP-CAP, Corral-Gudino (GlucoCovid), METCOVID VM, METCOVID NoVM, Steroids-SARI. Horby (RECOVERY)a, Horby (RECOVERY)b, Horby (RECOVERY)c: 9 ECA, uno de ellos Horby con 3 grupos, METCOVID con 2 grupos de pacientes diferenciados según necesidad de soporte respiratorio.

2 Tomazini (CODEX), Villar (DEXA-COVID), COVID STEROID, Dequin (CAPE COVID), REMAP-CAP, Corral-Gudino (GlucoCovid), METCOVID VM, METCOVID NoVM, Steroids-SARI, Horby (RECOVERY)b, Horby (RECOVERY)c: 7 ECA, dos Horby y METCOVID con 2 grupos, otro de pacientes diferenciados según necesidad de soporte respiratorio. Excluidos 1 grupos: estudio Horby sin soporte respiratorio, Horby (RECOVERY)a

3 Tomazini (CODEX), Villar (DEXA-COVID), Dequin (CAPE COVID), REMAP-CAP, METCOVID VM, METCOVID NoVM, Steroids-SARI, Horby (RECOVERY)b, Horby (RECOVERY)c: 7 ECA, Horby y METCOVID con 2 grupos de pacientes diferenciados según necesidad de soporte respiratorio. Excluidos 3 grupos: estudio Horby sin soporte respiratorio- Horby (RECOVERY)a, COVID STEROID (por imprecisión), Corral-Gudino (GlucoCovid)
4 Tomazini (CODEX), Villar (DEXA-COVID), Horby (RECOVERY)a, Horby (RECOVERY)b, Horby (RECOVERY)c
5 Tomazini (CODEX), Villar (DEXA-COVID), Horby (RECOVERY)b, Horby (RECOVERY)c,
6 COVID STEROID, Dequin (CAPE COVID), REMAP-CAP
7 Corral-Gudino (GlucoCovid), METCOVID VM, METCOVID NoVM, Steroids-SARIa
8 Dequin (CAPE COVID), Horby (RECOVERY)c, METCOVID VM, Tomazini (CODEX), Villar (DEXA-COVID)
9 COVID STEROID, REMAP-CAP, Steroids-SARIa
10 Corral-Gudino (GlucoCovid), METCOVID NoVM, Horby (RECOVERY)a, Horby (RECOVERY)b. 3 ECA, uno de ellos Horby con 2 grupos de pacientes diferenciados según necesidad de soporte respiratorio incluidos
11 Corral-Gudino (GlucoCovid), METCOVID NoVM, Horby (RECOVERY)b.
12 Horby (RECOVERY)a, Horby (RECOVERY)b, (CAPE COVID), pacientes sin VM inicial. 2 ECA, uno de ellos Horby con 2 grupos de pacientes diferenciados según necesidad de soporte respiratorio incluidos

RR riesgo relativo; ECA ensayo clínico aleatorizado; IC 95 intervalo de confianza del 95%; NNT número necesario a tratar
[3]

[3]

Notas para MA. Para la elaboración del metanálisis, en los ensayos cuyos resultados no se publicaron, pero sí fueron facilitados para la elaboración de la RS WHO, se han utilizado dichos datos. En el resto de ensayos incluidos, en vez de los resultados a fecha 9 junio de la RS, se ha valorado el resultado de los ensayos publicados definitivamente. En el estudio REMAP se han utilizado los datos de pacientes tratados con dosis fija y no aquellos con dosis dependiente situación de shock.

4.3. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, los bloqueadores del receptor de la interleuquina 6 (tocilizumab, sarilumab) son eficaces?

Al comienzo de la pandemia de COVID-19, la gravedad de la infección y la ausencia de tratamientos eficaces motivó el uso de múltiples combinaciones terapéuticas sin evidencia alguna de eficacia y seguridad. En el curso clínico se observó que los pacientes con COVID-19 grave podían producir una cadena de liberación de citoquinas ("tormenta de citoquinas"), hallándose un nivel elevado de los niveles de interleukina-6 (IL-6).

El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal recombinante anti Inmunoglobulina (Ig) G1 humano que actúa uniéndose a los receptores de membrana de la IL-6. Su utilización ha sido aprobada para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias. Al comienzo de la pandemia se propuso su utilización en el manejo de COVID-19 grave. Su utilización se asoció con una mejora de los resultados en pacientes con neumonía por COVID-19 grave[39].

Para esta revisión se buscaron estudios aleatorizados (ECA) de tratamiento con TCZ en la neumonía por COVID-19 en población en cualquier grupo de edad.

4.3.1. Eficacia del TCZ en neumonía por COVID-19

Las primeras publicaciones consisten en RS de estudios no aleatorizados. Una RS[40] de 9 cohortes retrospectivas y un ensayo clínico[41] no aleatorizado encuentra que el TCZ disminuye la mortalidad OR 0,47 (IC 95: 0,36 a 0,60). Esta RS tiene limitaciones metodológicas cómo heterogeneidad de los artículos incluidos. Una RS[42] realizada hasta junio 2020 no encuentra ensayos clínicos aleatorizados y concluye que no existen pruebas a favor de la utilización de TCZ.

En un ECA realizado en julio de 2020 (estudio COVACTA)[43], estudio aleatorizado en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 grave, publicado en preprint y publicado en febrero 2021 concluyen que el TCZ en comparación con placebo no disminuyó la mortalidad a los 28 días.

En octubre de 2020 se publica el estudio BACC-BAY[44], un ECA que estudia el efecto del TCZ en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se incluyen 161 pacientes en el grupo intervención (GI) y 82 en grupo control (GC). En la medida de intubación o muerte la hazard ratio (HR) fue de 0,83 (IC 95: 0,38 a 1,81). En el resultado de muerte a los 28 días el riesgo relativo (RR) fue de 1,51 (IC 95: 0,42 a 5,42). Concluyen que el TCZ no fue efectivo para prevenir intubación o muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Un ECA abierto (RCT-TCZ)[45] estudia los efectos del TCZ en pacientes con neumonía por COVID-19. Las variables de resultado como empeoramiento a los 14 días, ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) a los 14 o 30 días no mostraron diferencias: muerte RR: 2 (IC 95: 0,19 a 21,47). El estudio se interrumpió al no encontrar diferencia a favor del TCZ.

Un ECA abierto (CORIMUNO)[46] incluye 64 pacientes con TCZ y 67 con tratamiento habitual. A los 28 días fallecieron 7/63 pacientes en el grupo de tratamiento y 8/67 en el grupo control RR: 0,93 (IC 95: 0,36 a 2,42). Concluyen que el TCZ puede reducir el riesgo de ventilación o muerte el día 14. No hay diferencia de mortalidad en el día 28.

Posteriormente, en enero de 2021 se publicó un ECA (EMPACTA)[47]. La mortalidad a los 28 días en el grupo de tratamiento fue de 26/249 y en el grupo con tratamiento habitual 11/128. RR: 1,23 (IC 95: 0,60 a 2,5). En pacientes hospitalizados con neumonía y VM, TCZ reduce la progresión al resultado muerte o ventilación mecánica pero no mejora la supervivencia.

Un ECA publicado en enero de 2021[48] realizado en nueve hospitales en Brasil compara TCZ con cuidados habituales, frente a cuidados habituales únicamente. El resultado principal fue el estado clínico medio a los 15 días utilizando una escala compuesta de muerte o VM. De los 129 pacientes, 18 /65 (28%) en el grupo de TCZ y 13/64 (20%) en el grupo con cuidados habituales tuvieron ventilación mecánica o murieron en el día 15 (OR 1,54; IC 95: 0,66-3,66, p = 0,32). Concluyen que en pacientes con COVID-19, TCZ más cuidados habituales no fueron superiores a cuidados habituales únicamente, para mejorar los resultados clínicos a los 15 días, y podría aumentar la mortalidad.

En febrero de 2021 se publica un estudio incluyendo el TCZ y sarilumab (REMAP-CAP)[49] en pacientes graves. Es el sexto ECA de TCZ (o sarilumab) hasta el momento en pacientes con COVID-19. Encuentran una disminución de muertes en el grupo de TCZ: mueren 98/350 (28%) en grupo de TCZ, frente 142/397 (35,8%) en el grupo control.

Resultados similares se describieron en la publicación de RECOVERY[50], en el que se analizaron los 6 estudios realizados hasta el momento. El riesgo de muerte en el grupo de tratamiento frente al grupo control es de 0,83 (IC 95: 0,66 a 1,04).

Las revisiones realizadas en marzo de 2021 acerca de los ECAs disponibles establecían conclusiones similares. Se describen en la publicación del CEBM[51] acerca del TCZ. La guía de NICE publicada el 15 enero[52] incluyó resultados similares.

En febrero de 2021 se publicaron los resultados del estudio RECOVERY. Se incluyeron 4116 pacientes adultos. En cuanto al resultado de muerte a los 28 días, de los 2022 pacientes incluidos, en el grupo de TCZ fallecieron 596 (29%) y de los 2094 incluidos en el tratamiento habitual fallecieron 694 (33%) (RR: 0,86; IC 95: 0,77 a 0,96)[53]. En mayo de 2021 se publicaron los resultados definitivos del estudio RECOVERY. Se trata de un ECA que incluye a pacientes con hipoxia (saturación < 92%) y evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva > o igual a 75 mg/L). Se asignaron aleatoriamente a cuidados habituales frente a cuidados habituales más TCZ a una dosis de 400-800 mg intravenoso. El resultado principal fue mortalidad a los 28 días. Incluyeron 4116 adultos, de los cuales 3385 recibieron corticoides sistémicos. El número de fallecimientos a los 28 días fue 621 (31%) de los 2022 pacientes en el grupo de TCZ y 729 (35%) de los 2094 en los cuidados habituales (RR 0,85; IC 95 0,76-0,94; p = 0,0028). Entre los que no recibieron VM al comienzo, en los pacientes tratados con TCZ fue menos probable la

variable de resultado compuesta de ventilación mecánica invasiva o muerte (35% vs 42%; RR 0,84; IC 0,77-0,92); p< 0,0001). Concluyen que, en los pacientes hospitalizados con hipoxia e inflamación sistémica, el tratamiento con TCZ mejoró la supervivencia[54].

En febrero 2021 se publicó el estudio COVACTA, ensayo clínico aleatorizado ECA con pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 grave. Incluyen 452 pacientes de los que 438 se aleatorizaron (294 recibieron TCZ y 144 placebo). La medida de resultado principal fue el estado clínico en el día 28 en una escala ordinal, desde 1 (alta clínica o preparado para el alta) hasta 7 (muerte), en un análisis por intención de tratar, que incluía a los pacientes que habían recibido al menos una dosis de TCZ o placebo. La mortalidad en el día 28 fue 19,7% en el grupo de TCZ y 19,4% en el grupo placebo (diferencia ponderada, 0,3; IC 95 -7,6 a 8,2; P = 0,94). Concluyen que la utilización de TCZ no mejoró de forma significativa el estado clínico ni disminuyó la mortalidad en el día 28.[43]

Los mismos autores estudian si la utilización de TCZ con remdesivir (RDV) ofrece beneficio en pacientes con neumonía grave por COVID-19 (REMDACTA). Realizan un ECA doble ciego controlado con placebo, multicéntrico en pacientes hospitalizados con neumonía grave. Se asignaron aleatoriamente a recibir TCZ o placebo, más 10 días con remdesivir (RDV) en ambos grupos. El resultado principal fue el tiempo desde la aleatorización al alta hospitalaria en el día 28. El tiempo hasta el alta fue de 14 días (IC 95: 12a 15) en el grupo de TCZ mas remdesivir y 14 (IC 95: 11a 16) en el grupo de placebo más RDV. Concluyen que el TCZ más RDV no acorta el tiempo de ingreso en el día 28.[55]

En febrero de 2021 se realizó un estudio acerca de la eficacia de TCZ y sarilumab. Trescientos cincuenta y tres pacientes recibieron TCZ, 48 sarilumab y 402 no recibieron ningún inmunomodulador. Distribución aleatoria e intervención no enmascarada. Adultos con COVID-19 a las 24 horas de comenzar cuidados intensivos. El resultado principal fueron los días libres de soporte respiratorio y cardiovascular en una escala ordinal combinando muerte en el hospital y días libres de soporte en el día 21. La mediana del número de días libres de soporte fue 10 (rango intercuartil: -1 a 16) en el grupo de TCZ, 11 (rango intercuartil: 0 a 16) en el grupo de sarilumab, y 0 (rango intercuartil: -1 a 15) en el grupo control. La OR ajustada fue de 1,64 (IC 95: 1,25 a 2,14) para el TCZ, y 1,76 (IC 95: 1,17 a 2,91) para el sarilumab en comparación con el grupo control.[49]

La supervivencia a los 90 días de los grupos que recibieron algún antagonista del receptor de IL-6 tuvo un hazard ratio (HR) de 1,61 (IC 95 1,25 a 2,08). Concluyen que el tratamiento con antagonistas de receptores de interleukina mejoran los resultados, incluida la supervivencia.

Una RS de la Cochrane[56] publicada en marzo 2021, incluye estudios hasta 26 febrero 2021. Revisa ECAs que evalúen los agentes bloqueantes de IL-6 en comparación con cuidado habitual o con placebo, en el tratamiento de COVID-19, independiente de la gravedad. Incluyen 10 ECAs con datos disponibles. Comparando TCZ y sarilumab con cuidados habituales. Todos fueron estudios multicéntricos.

En 7 ECAS con 5585 participantes el tratamiento con TCZ frente a placebo produce limitada mejoría al día 28 (RR 1,06; IC 95: 1 a 1,13). Con un efecto absoluto en la mejoría clínica de 31/1000 (IC 95: 0 - 67/1000). Evidencia moderada. Sin embargo, no se puede excluir que algunos subgrupos de pacientes se podrían beneficiar. No hay datos disponibles en cuanto al seguimiento a los 60 días.

En la medida de resultado de todas las causas de muerte en el día 28, incluye 8 ECAs, con 6363 participantes. Incluye los estudios EMPACTA, BACC-BAY, CORIMUNO, COVACTA, RECOVERY, TOCIBRAS, RCT-TCZ Y REMAP-CAP. En los resultados describen que el tratamiento con TCZ reduce todas las causas de mortalidad en el día 28 en comparación con cuidados habituales o placebo (RR 0,89 [IC 95: 0,82 a 0,97]). Efecto absoluto: 32 muertes menos por cada 1000 (IC 95: 52 - 9/1000), evidencia alta. A los 60 días, la evidencia del efecto del TCZ es incierta (RR 0,86; IC 95: 0,53 a 1,40).

En conjunto, TCZ reduce todas las causas de mortalidad a los 28 días en comparación con cuidados estándar únicamente. Sin embargo, TCZ probablemente no aumenta la mejoría clínica (alta hospitalaria o mejoría clínica) a los 28 días. El impacto en otros resultados es incierto. Con los datos disponibles no se puede analizar la heterogeneidad.

La evidencia acerca de sarilumab es incierta y los resultados acerca de otros anti-IL6 no están disponibles.[56]

Un metanálisis de la OMS por el WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) realizado en julio 2021, revisa la asociación de la administración de antagonistas de IL-6 (TCZ o Sarilumab) y la mortalidad por todas las causas a los 28 días. Se analizaron 9 resultados secundarios incluida la progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte y riesgo de infección secundaria a los 28 días. Se incluyen 27 estudios con 10 930 pacientes. La valoración de la calidad mostró bajo riesgo de sesgos. A los 28 días hubo 1407 muertes entre 6449 pacientes en el grupo de antagonistas de IL-6 y 1158 de 4481 en cuidados habituales o placebo. Esto corresponde a un riesgo absoluto de mortalidad del 22% en el grupo de antagonistas de IL-6 en comparación con 25% en cuidados habituales o placebo. La estimación del efecto fue estadísticamente significativa para TCZ (OR 0,83; IC95 0,74 a 0,92; p < 0,001), pero no para sarilumab (OR 1,08; IC 95 0,86 a 1,36; p=0,52). Un efecto similar se observó para la medida de efecto combinada progresión a ventilación mecánica, ECMO o muerte (OR para TCZ 0,77; IC 95 0,68 a 0,87; OR para sarilumab 1,00; IC 95 0,74 a 1,34.[57]

En la tabla 4.3.1 se presenta la valoración GRADE de la evidencia. La calidad de la evidencia se consideró moderada, principalmente por ser indirecta (población adulta).

Posteriormente, en octubre 2021 se realiza un estudio multicéntrico, que consiste en un ECA abierto en 16 hospitales de Bélgica. La medida de resultado principal fue la mejoría clínica definida como el tiempo desde la aleatorización hasta el alta del hospital vivo. No encontraron que TCZ o siltuximab frente a placebo acortasen el tiempo de mejoría.[58]

En el momento actual, los resultados de los estudios acerca de la eficacia del tratamiento con TCZ en pacientes con neumonía grave por COVID-19 orientan hacia una disminución de la mortalidad, aunque existen estimaciones de un efecto a favor en reducción de mortalidad de escasa magnitud.

De la evidencia a la recomendación

Con los estudios disponibles, en el momento actual no hay pruebas concluyentes de que el TCZ en el tratamiento de la neumonía COVID-19, disminuya la mortalidad, el efecto observado es de escasa magnitud y dudosa aplicabilidad a población pediátrica.

La calidad de la evidencia se consideró moderada, principalmente por ser indirecta (población adulta). Estas medidas se consideran de importancia crítica para mortalidad y para la variable combinada empeoramiento (progresión a ventilación mecánica, ECMO o muerte). El balance riesgo-beneficio es incierto, principalmente por el bajo riesgo de mortalidad en la edad pediátrica, es un tratamiento caro y con potenciales problemas de disponibilidad, con efecto inmunosupresor, por lo que cualquier decisión debería ser individualizada y consensuada entre clínicos, enfermos y familiares

Con la evidencia disponible no podemos hacer recomendaciones sobre el uso de TCZ, considerando las dudas sobre su eficacia y potencial efecto inmunológico. Es previsible que aparezcan nuevos estudios que cambien las estimaciones de eficacia y que hagan replantearse las recomendaciones.

Tabla 4.3.1.- Valoración GRADE. Intervención evaluada: antagonistas de la IL-6 vs tratamiento convencional o placebo en COVID-19

		Limitaciones					Resumen de resultados					
								Efecto				
Nº Estudios	Diseño	Sesgos	Inconsis-tencia	Relación indirecta	Impre-cisión	Otras	Nº pacientes	Riesgo basal	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad final	Importancia
Comparación: Tocilizumab vs tratamiento convencional o placebo en COVID-19												
Medida de Resultado: Mortalidad a los 28 días												
19[a]	ECA			-1			8048	27,2%	OR 0,83 (0,74 a 0,92)	NNT 29 (19 a 62)	Moderada	Crítica
Medida de Resultado: Progresión a ventilación mecánica, ECMO o muerte												
9[a]	ECA			-1			6838	35,3%	OR 0,74 (0,66 a 0,82)	NNT 16 (12 a 23)	Moderada	Crítica
Comparación: Sarilumab vs tratamiento convencional o placebo en COVID-19												
Medida de Resultado: Mortalidad a los 28 días												
9[a]	ECA			-1			2826	18,4%	OR 1,08 (0,86 a 1,36)	-	Moderada	Crítica
Medida de Resultado: Progresión a ventilación mecánica, ECMO o muerte												
9[a]	ECA			-1			1364	22,3%	OR 1 (0,74 a 1,34)	-	Moderada	Crítica

[a] WHO Shankar-Hari 2021

4.4. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 el plasma hiperinmune o las inmunoglobulinas, son eficaces?

Los tratamientos para COVID-19 en las primeras etapas de la enfermedad siguen siendo difíciles de determinar. Pocas estrategias consiguen beneficios, varias han fracasado y otras permanecen en evaluación. Entre las estrategias que se están investigando está la administración de anticuerpos específicos que están presentes en el plasma de pacientes convalecientes. Las infusiones de plasma no se han asociado comúnmente con eventos adversos importantes y se han visto buenos resultados en pacientes que han tenido otras enfermedades víricas.

En pacientes hospitalizados con COVID-19, respecto a la administración de plasma hiperinmune contra el SARS-CoV-2 parece importante determinar, en el caso de su utilidad, cuándo es el mejor momento de administración y qué concentraciones de anticuerpos serían las más adecuadas para un tratamiento eficaz.

La terapia con plasma hiperinmune se ha utilizado para tratar a pacientes con infecciones utilizando plasma extraído de pacientes recuperados. Este enfoque se ha evaluado en el tratamiento del SARS, Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), y Ébola, pero sin resultados definitivos. Al inicio de la pandemia, estudios de series de casos de China informaron mejores resultados después de la transfusión de plasma de convaleciente de COVID-19 [Shen C (2020)[59] y Duan K (2020)[60]]. La FDA aprobó el uso de emergencia de plasma hiperinmune para pacientes con COVID-19 grave o potencialmente mortal. La evidencia que respalda su uso en el tratamiento de COVID-19 sigue siendo limitada y, por lo tanto, su uso sigue siendo investigado.

Además, no existe una estandarización basada en la evidencia para la selección de donantes, el control de calidad del plasma o las indicaciones de transfusión del receptor. Esto puede ayudar a explicar los variados efectos terapéuticos del plasma que se observan en una variedad de enfermedades infecciosas. Para abordar estos problemas, la OMS emitió una guía[61] sobre el uso de plasma hiperinmune en una pandemia, abogando por la estandarización en la selección de donantes y el control de calidad del plasma para maximizar la potencia terapéutica.

Para esta revisión se buscaron estudios sobre uso de plasma hiperinmune e inmunoglobulinas intravenosas, de cualquier diseño para población pediátrica y de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con medidas de efecto clínicas para cualquier grupo de edad. Se ha actualizado la búsqueda a 25 de diciembre de 2021 encontrando varias revisiones sistemáticas, la más actualizada es la revisión sistemática “viva” con metanálisis en red accesible online[62]. Esta revisión incluye los ECA incluidos en revisiones previas, analizados en versiones previas de este documento-[63,64] (Tabla A4.4.2). [65–67] (Tabla A4.4.3).

En esta revisión se analizaron 16 ECA que incluían 16 236 pacientes, ningún niño ni gestante. Se presentan análisis separados para pacientes no graves (sólo 1% de los pacientes no ingresados) y graves-críticos (Tabla 4.5.1)[62] No se observa efecto significativo para mortalidad ni para VM para ninguno de los subgrupos de pacientes. Una revisión con búsqueda actualizada

a julio de 2021[68], había estimado que en pacientes graves el plasma de convaleciente podría reducir la mortalidad, pero el análisis sólo incluía 5 estudios, frente a los 10 de la anterior. Otros estudios posteriores no incluidos en ninguna de las revisiones no han encontrado tampoco eficacia[69–71].

De la evidencia a la recomendación

La evidencia es de calidad moderada para mortalidad en pacientes no graves y muy baja para otras medidas y subgrupos y sugiere que el tratamiento no es eficaz. No podemos valorar diferencias en función del tiempo de inicio o dosis de tratamiento. El balance beneficio-riesgo-coste es desfavorable y su uso no sería aceptable por clínicos y pacientes.

Por todo ello hacemos una recomendación fuerte en contra del uso de plasma hiperinmune en pacientes COVID-19 y no se puede emitir recomendación sobre las inmunoglobulinas.

Tabla 4.4.1 Valoración GRADE. Intervención evaluada: plasma hiperinmune vs cuidados estándar o placebo en COVID-19.

		Limitaciones					Resumen de resultados					
								Efecto				
Nº Estudios	Diseño	Sesgos	Inconsis-tencia	Relación indirecta	Impre-cisión	Otras	Nº pacientes	Riesgo basal	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad final	Importancia
Comparación: Plasma hiperinmune vs Placebo/Cuidados estándar en pacientes no graves												
Medida de Resultado: Mortalidad												
4[a]	ECA			-1			1602	0,3%	OR 0,83 (0,43 a 1,46)	-	Moderada	Crítica
Medida de Resultado: Ventilación mecánica												
3[a]	ECA	-1		-1	-1		705	0,6%	OR 0,71 (0,18 a 1,77)	-	Muy Baja	Crítica
Comparación: Plasma hiperinmune vs Placebo/Cuidados estándar en pacientes graves/críticos												
Medida de Resultado: Mortalidad												
10[a]	ECA	-1		-1	-1		14366	13,0%	OR 0,92 (0,7 a 1,12)	-	Muy baja	Crítica
Medida de Resultado: Ventilación mecánica												
5[a]	ECA	-1		-1	-1		623	8,6%	OR 0,92 (0,46 a 1,68)	-	Muy Baja	Crítica

a- COVID-19 Living Data. Valoración de calidad modificada de la original, añadiendo evidencia indirecta

4.5. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, los antivirales y otros tratamientos (remdesivir, ritonavir/lopinavir, favipiravir, umifenovir, ácido alfa-lipoico, baloxavir-marboxil, bavirina, alfa-Interferón, ruxolitinib, colchicina, febuxostat, beta 1a-interferón, azivudina, leflunomida, ribavirina y calcifediol) son eficaces?

Se han probado múltiples tratamientos frente a la COVID-19 en un intento, habitualmente infructuoso, de encontrar un tratamiento eficaz, por la urgente necesidad de interferir en el curso fatal de muchos pacientes. La rapidez con la que se han puesto en marcha, completado y publicado ha alcanzado una dimensión desconocida. Como consecuencia, muchos de estos estudios no sólo no han encontrado eficacia, sino que han mostrado aumento de riesgo asociado a los tratamientos ensayados.

En este apartado resumimos la evidencia disponible sobre otros tratamientos no abordados en otros apartados.

Una revisión sistemática "viva" con metanálisis en red accesible online[62] de la que se han publicado distintos informes proporciona información actualizada de los ensayos clínicos realizados o en ejecución. En 2020, Siemieniuk[72] publicaba un metanálisis que sintetizaba la mayoría de esos tratamientos.–Aunque por las características de los tratamientos control, habitualmente variados tratamientos estándar, resulta cuestionable la comparación de tratamientos a través de comparaciones indirectas. Esta revisión ofrecía estimaciones fiables de los ensayos clínicos existentes. Los tratamientos considerados en este apartado han sido: remdesivir[73–75] con tres ECAs (792 pacientes tratados comparando con 488 pacientes con placebo o cuidados estándar); rivabirina[76,77] con dos ECAs (seis pacientes tratados comparado con 9 pacientes tratados con cuidados estándar); ritonavir/ lopinavir[77–83] con 7 ECAs (283 pacientes tratados comparando con 427 pacientes tratados con placebo, cuidados estándar u otros tratamientos), favipiravir[84,85] con dos ECAs (211 pacientes tratados comparando con 161 pacientes tratados con otros antivirales), umifenovir[86,87] con dos ECAs (120 pacientes tratados comparando con 167 pacientes tratados con otros antivirales), acido alfa-lipoico[87] un ECA (8 pacientes tratados comparado con 8 pacientes tratados con Placebo); baloxavir-Marboxil[85] con un ECA (10 pacientes tratados comparado con 19 pacientes tratados con otro antivírico) o Placebo alfa-interferón[88] con un ECA (187 pacientes tratados comparado con 41 pacientes tratados con otros antivíricos); ruxolitinib[89] con un ECA (20 pacientes tratados comparado con 21 pacientes tratados con Placebo); colchicina[90] con un ECA (55 pacientes tratados comparado con 50 pacientes tratados con Placebo); febuxostat[12] con un ECA (29 pacientes tratados comparado con 25 pacientes tratados con Hidroxicloroquina); beta 1a-Interferón[77,91] con dos ECAs (46 pacientes tratados comparado con 39 pacientes tratados con cuidados estándar); azvudina[78] con un ECA (10 pacientes tratados comparado con 10 pacientes tratados con cuidados estándar); y leflunomida[93] con un ECA (cinco pacientes tratados comparado con cinco pacientes tratados con cuidados estándar).

La OMS ha emitido un informe con la información actualizada a septiembre de 2021, usando datos de la RS viva[62]. La guía emite recomendaciones condicionales en contra del uso de remdesivir e ivermectina y una recomendación fuerte en contra de lopinavir/ritonavir. Como novedad emite una recomendación condicional a favor de casirivimab+imdevimab, anticuerpos monoclonales. Se ha analizado para esta revisión el ECA disponible en prepublicación[94] para pacientes ingresados y un ECA publicado en diciembre de 2021 realizado en pacientes ambulatorios[95]. En hospitalizados, una dosis única intravenosa de 8 gramos de casirivimab e imdevimab redujo la mortalidad a 28 días respecto a placebo, pero sólo en el subgrupo de pacientes seronegativos, que suponían un tercio de los pacientes[96], con un RR 0,80 (IC 95: 0,70 a 0,91); en el total de pacientes el RR fue 0,94 (IC 95: 0,86 a 1,03). En paciente ambulatorios con o sin factores de riesgo, una dosis intravenosa de 2,4 gramos respecto a placebo redujo el riesgo de ingreso o muerte en un 71,3% (18/1355 [1,3%] vs. 62/1341 [4,6%], RRR 71,3 [51,7 a 82,9]); una dosis de 1,2 gramos redujo el riesgo en un 70,4% (7/736 [1,0%] vs. 24/748 [3,2], RRR 70,4 [31,6 a 87,1]); fallecieron 1 casos tratado con 2,4 gramos (3 con placebo), 1 con 1,2 gramos (1 con placebo)[95].

Una RS con metanálisis en red ha sintetizado los resultados de distintos anticuerpos monoclonales[72] estimando que la combinación casirivimab+imdevimab reduciría el riesgo de hospitalización casirivimab-imdevimab (OR 0,29 IC 95 0,17 a 0,47); RAR −4,2%), sin efecto en otras medidas de interés clínico; habría que administrar el tratamiento intravenoso a 24 pacientes para evitar 1 ingreso (NNT 24, estimado para un riesgo basal de ingreso del 6%). La información sobre otros anticuerpos monoclonales es de baja calidad, aunque podrían mostrar un efecto similar.

La RS viva[62] de la OMS, resume los cuatro estudios disponibles con remdesivir respecto cuidados estándar, estimando un dudoso efecto no estadísticamente significativo sobre mortalidad a 28 días (9,6% vs 10,6%, OR 0,9; IC 95: 0,7 a 1,12; 7333 pacientes) y VM (9,5% vs 10,5%, OR 0,89, IC 95: 0,76 a 1,03; 6549 pacientes). Un ECA realizado en 562 pacientes sintomáticos de menos de 7 días de evolución no ingresados con algún factor de riesgo, remdesivir intravenoso 200 mg el primer día y 100 mg el segundo y tercero, respecto a placebo, mostró una reducción del riesgo de ingreso o muerte a los 28 días: 2/279 (0,7%) vs 15/283 (5,3%), con un cociente de riesgos instantáneos (CRI) (Hazard ratio 0,13; IC 95: 0,03 a 0,59), a expensas de una reducción de la hospitalización, ya que ningún paciente falleció[97]; habría que administrar tratamiento intravenoso 3 días a 22 pacientes para evitar un ingreso (NNT 22; IC 95: 14 a 62).

El ECA de Entrenas Castillo M. *et al.*[98], no incluido en la revisión de Siemieniuk[72], estudió calcifediol, con 50 pacientes tratados comparados con 50 pacientes tratados con cuidados estándar. En ella constan las estimaciones de efecto para cada tratamiento.

Se ha publicado el análisis interino de un ECA que compara Molnupiravir oral (800 mg dos veces al día 5 días) con placebo en pacientes adultos con COVID-19 leve-moderado no hospitalizados, encontrando una reducción del riesgo de ingreso o muerte a los 29 días del 6,8% (NNT 9; IC 95:

9 a 43), aunque en el análisis de todos los aleatorizados solo alcanzó una reducción del 3% (NNT 34; IC 95: 18 a 1535). Es previsible la autorización de este tratamiento, a pesar de que no tenemos suficiente información sobre su seguridad; que cuestionan cualquier recomendación sobre su uso en la infancia[99].

En la tabla correspondiente del anexo (Tabla A4.5.1) se presentan los estudios evaluados y la valoración de sesgos (Tabla A4.5.2).

De la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia es muy baja, por limitaciones metodológicas, evidencia indirecta (estudios en adultos o comparaciones con otros tratamientos) o imprecisión, sólo apoya la eficacia de casirivimab+imdevimab. El bajo riesgo de los pacientes pediátricos y el carácter indirecto de la evidencia cuestionan la potencial utilidad del tratamiento, tanto en no hospitalizados como en hospitalizados; serían necesarios estudios específicamente en pacientes pediátricos de alto riesgo. Remdesivir en pacientes ambulatorios con factores de riesgo podría reducir el riesgo de ingreso, aunque requeriría un tratamiento intravenoso 3 días, por lo que el efecto asistencial es cuestionable. Molnupiravir oral podría ser eficaz, aunque las estimaciones son imprecisas y no tenemos información sobre su seguridad. Calcifediol, debería ser valorado en más estudios antes de emitir recomendaciones generales para su uso en la práctica clínica.

Las dudas sobre la eficacia de estos tratamientos conllevan a que no podamos evaluar la relación riesgo-beneficio. Toda la evidencia es indirecta. Tampoco contamos con evaluaciones de coste-efectividad. En general estos tratamientos no serían aceptables por clínicos o pacientes informados.

No podemos hacer recomendaciones para casirivimab+imdevimab, molnupiravir y calcifediol.

Para el resto de tratamientos la recomendación sería débil en contra.

4.6. ¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 con o sin síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS) asociado a la infección por SARS-CoV-2, existe algún tratamiento efectivo?

La inusitada rapidez y extensión de la pandemia COVID-19 ha favorecido la aceptación de las publicaciones científicas remitidas sobre esta entidad, valorando más las experiencias clínicas que la calidad científica. Esto puede llegar a ser más marcado en la edad pediátrica, donde la enfermedad ha sido menos frecuente y menos grave. Esta es la razón por la que hayamos buscado y evaluado evidencia no experimental del tratamiento en pediatría; por ello esta pregunta se formuló en términos de efectividad y no de eficacia.

En las tablas de los anexos (Tabla A4.6.1; Tabla A4.6.2) se recogen ocho trabajos sobre series pediátricas en las que se analiza el tratamiento utilizado[100–107]: tres artículos sobre casos globales de COVID-19 en la infancia (dos series de casos y una revisión sistemática) y cinco artículos sobre pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS)

asociado a la infección por SARS-CoV-2 (dos series de casos, dos revisiones sistemáticas y un estudio retrospectivo de cohortes).

Todos ellos son estudios observacionales, no controlados y no aleatorizados, por lo que al analizar los potenciales sesgos con la herramienta ROBINS-1 (Tabla A4.6.3) del apartado correspondiente en anexo, nos encontramos un riesgo global crítico en tres trabajos, importante en uno, moderado en tres y bajo en uno. Sin duda, ello implica una baja calidad científica y bajo nivel de evidencia de sus resultados, especialmente referido para establecer la eficacia de los tratamientos utilizados.

Las cuatro series de casos (uni o multicéntricas) tienen marcadas limitaciones como son el pequeño tamaño muestral, el corto periodo de tiempo analizado y reflejar una experiencia sin protocolos de tratamiento previos.

Las tres revisiones sistemáticas (una sobre casos en menores de 1 año y dos sobre pacientes con SIM-PedS) son estudios limitados en el tiempo con variabilidad entre estudios en la recogida de variables y protocolos de tratamiento, pero con un tamaño muestral considerable en el caso de los estudios sobre SIM-PedS.

El estudio retrospectivo de cohortes (analizado por *propensity score*) alberga las siguientes limitaciones: no aleatorización, distintas dosis y vías de aplicación de metilprednisolona, posible confusión con otras entidades (Kawasaki, shock tóxico…) y distinto tipo de evolución del SIM-PedS al iniciar el tratamiento.

Las medidas terapéuticas empleadas en los diversos estudios se pueden clasificar en medidas de soporte (oxigenoterapia, VM invasiva y no invasiva, soporte inotrópico, etc.) y medidas farmacológicas (destaca el frecuente uso de Ig y corticoides en el SIM-PedS). La mayoría de los pacientes evolucionaron bien, independientemente del tratamiento utilizado, pero al ser estudios descriptivos no permiten estimar la eficacia de los distintos tratamientos empleados.

4.6.1. SIM-PedS.

Podemos encontrar series de casos que diferencian el manejo de pacientes con SIM-PedS. Destacar el estudio de García-Salido *et al*.[105] que revisa los pacientes pediátricos con infección grave por SARS-CoV-2 ingresados en UCIP de 47 centros españoles, y compara aquellos pacientes que se manifiestan con SIM-PedS (45) y sin SIM-PedS (29). En cuanto al tratamiento, describe mayor utilización en el SIM-PedS de soporte inotrópico, corticoides e Igs, y menos ventilación invasiva, sin diferencias en otras intervenciones analizadas (antibióticos, remdesivir, tocilizumab, hidroxicloroquina…).

Un documento de consenso británico sobre manejo del SIM-PedS[108] con metodología Delphi reconoce que las recomendaciones consensuadas se basaban fundamentalmente en la opinión de expertos. De este documento no hemos podido extraer evidencia evaluable. Los expertos están de acuerdo en recurrir en función del fenotipo de la enfermedad y su gravedad a las inmunoglobulinas como primera línea de tratamiento, como segunda línea los corticoides y como

tercera línea los agentes biológicos (fundamentalmente tocilizumab). En cuanto a la antibioterapia, este documento recomienda el uso de antibióticos en el paciente grave que debe ser reevaluada en función de la clínica y los cultivos. Una revisión sistemática que ha analizado el uso de antibióticos en el paciente COVID-19 tanto adulto como pediátrico, estimaba que 3/4 partes de los pacientes reciben antibióticos, aunque sólo un tercio de los niños; en todo caso el uso de antibióticos supera con mucho la presencia esperada de sobreinfección bacteriana[109].

Tres estudios de cohortes han comparado el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) asociadas o no a corticoides. En la tabla A4.6.2 del anexo se presentan las características de estos trabajos. Un estudio recogía casos de Francia[107] y otro de Estados Unidos[110]. El tercero agrupaba casos de 32 países de todos los continentes excepto Oceanía[111]. Se reclutaron casos desde marzo de 2020 hasta febrero de 2021 con solapamiento de periodos entre estudios. Para la recogida de datos se emplearon bases de datos electrónicas, en las que los colaboradores incluyeron casos que cumplían los criterios de la OMS, en la serie francesa, o de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), en la norteamericana; el estudio multinacional[111] aceptaba cualquier SIM-PedS, aunque presentaba análisis diferenciados de los casos con criterios OMS.

Las medidas de efecto principales fueron diferentes: persistencia de la fiebre en el trabajo de Ouldali *et al.*[107], disfunción ventricular izquierda o shock que requiere vasopresores en el de Son *et al.*[110] y necesidad de soporte inotrópico o VM o muerte y mejoría en una escala de gravedad en el de McArdle *et al.*[111]. Todos ellos aportaban análisis de otras medidas secundarias, entre las que se incluían la disfunción ventricular izquierda y la necesidad de soporte inotrópico, por separado.

En los tres estudios se emplearon técnicas de ajuste de riesgo mediante *propensity score*, asumiendo que el tratamiento combinado con IGIV+corticoides había sido empleado en pacientes más graves. En uno de los estudios se realizó además ajuste mediante análisis de probabilidad inversa. Estos análisis tratan de obtener cohortes equilibradas por cofactores de riesgo, que incluían la presencia de disfunción cardíaca basal en todos ellos menos en el estudio de Son et al[110]. La descripción de gravedad de las cohortes originales era desfavorable para los tratados con IGIV+corticoides. El emparejamiento de cohortes penalizó las cohortes con monoterapia, con asignación de más casos potencialmente graves de los existentes en las cohortes originales.

En la tabla A4.6.3 del anexo se presenta la valoración del riesgo de sesgos de los estudios. El riesgo de sesgos es serio, fundamentalmente por dudas en el control de factores de confusión y por desviación de las intervenciones. Aunque en los tres estudios se han realizado ajustes de potenciales factores de confusión, éstos no permiten descartar la existencia de confusión por covariables no consideradas. Tampoco podemos descartar un fenómeno de sobreajuste producido por el control de cofactores asociados a la opción terapéutica elegida en cada paciente. En el estudio de Son et al[110], no pudieron ajustar por disfunción ventricular basal, por no disponer de ecocardiografía al inicio del tratamiento. La desviación de las intervenciones ha

sido muy común fundamentalmente por la adición de corticoides al grupo con sólo IGIV, aunque esta desviación no afecta a la medida principal del estudio de Ouldali et al[107] (implicaría fracaso de tratamiento), pero sí a otras medidas que hemos considerado para esta revisión. En general, estos estudios no pueden sustituir la evidencia de un estudio experimental.

Considerando las medidas de efecto principales de los estudios, dos de ellos ofrecen resultados favorables para la combinación IGIV+corticoides, con una reducción de cuatro veces de la persistencia de fiebre[107] y de casi la mitad del riesgo de disfunción cardíaca[110]. El tercer estudio[111] no muestra diferencias entre la combinación y sólo IGIV ni para el conjunto de los casos, ni para los que cumplían criterios OMS. En este estudio, el subgrupo con criterios OMS tratado con sólo corticoides presentó 3 veces menos necesidad de soporte inotrópico o VM o muerte que el subgrupo con sólo IGIV, con un número necesario a tratar (NNT) de 6, aunque la estimación es imprecisa (IC 95: 4 a 31) por escaso tamaño muestral.

En las figuras 4.6.1 y 4.6.2 se presentan las estimaciones agrupadas de los tres estudios para las medidas de efecto consideradas en esta revisión: necesidad de soporte inotrópico y para disfunción ventricular izquierda. Los riesgos basales (riesgo en el grupo con IGIV solo) son heterogéneos oscilando entre 8,5% y 35% para disfunción ventricular y entre 22,9% y 34% para necesidad de soporte inotrópico; el estudio con menor riesgo basal es el de McArdle et al[111]. No hay diferencias de riesgos significativas entre las dos opciones terapéuticas en ninguna de las dos medidas, aunque la tendencia es a favor del tratamiento combinado. Es posible que la combinación de las dos medidas de efecto pudiera ofrecer resultados significativos, pero sólo algún estudio ofrece datos para su estimación.

Figura 4.6.1.- Metanálisis de necesidad de soporte inotrópico

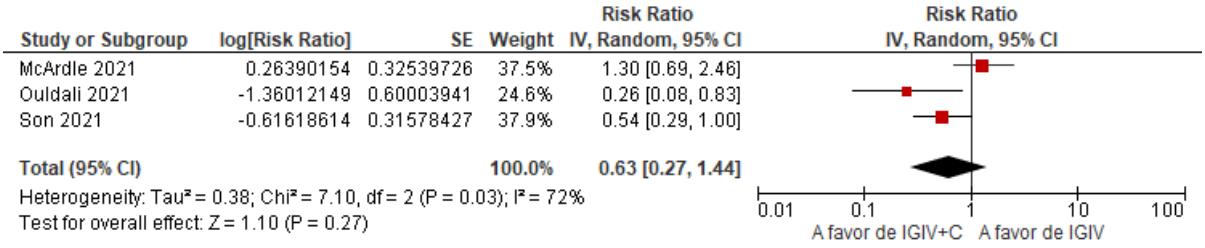
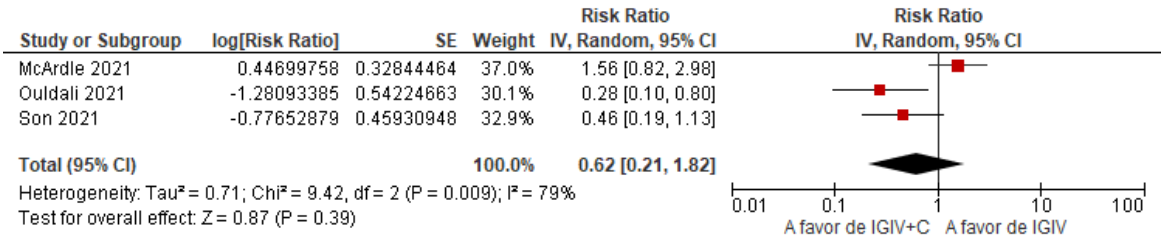


Figura 4.6.2.- Metanálisis de disfunción ventricular izquierda



En la tabla 4.6.3 se presenta la valoración GRADE de la evidencia. Las medidas de efecto son críticas, pero la calidad de la evidencia en muy baja por el diseño de los estudios, la existencia de sesgos, inconsistencia e imprecisión.

De la evidencia a la recomendación

Las series de casos sobre COVID-19 en la infancia y adolescencia (de forma aislada o como revisión sistemática) dibuja un perfil de utilización de las medidas terapéuticas, pero no permite establecer la eficacia de las mismas debido a los sesgos propios de los estudios observacionales (lo que solo se podrá establecer con ensayos clínicos, preferiblemente en pacientes menores de 18 años para que la evidencia sea directa).

No hay evidencia experimental que sustente la eficacia de los tratamientos empleados en el paciente grave con SIM-PedS, o que permita evaluar la relación beneficio-riesgo; los estudios de cohortes con ajuste por propensity score sólo permiten obtener evidencia de muy baja calidad. Tampoco contamos con evaluaciones de coste-beneficio. Aun así, el alto riesgo de estos pacientes lleva a que sea aceptable para clínicos y pacientes el uso de inmunoglobulinas, corticoides o su combinación (interpretarían el balance beneficio-riesgo como favorable). Si tenemos en cuenta las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles y las dudas sobre las estimaciones de efecto para las medidas principales, no tenemos información suficiente para establecer preferencias por alguna las pautas ensayadas. Los beneficios del tratamiento con IGIV+corticoides observados en algunos estudios[107,110] para persistencia de fiebre y disfunción ventricular izquierda o shock, respectivamente, contrastan con la ausencia de efecto del estudio de McArdle[111] para la medida combinada de necesidad de soporte inotrópico, VM o muerte. Nuestras estimaciones ponderadas no ofrecen diferencias significativas. Si prescindimos de estas y tenemos en cuenta los resultados individuales, el estudio con la medida de efecto de mayor importancia clínica[111] no sugiere diferencias entre las opciones comparadas. La reducción de riesgo con monoterapia con corticoides frente a sólo IGIV, observada en este último estudio, resulta muy imprecisa por escaso tamaño muestral.

Parece razonable que la gran mayoría de pacientes pediátricos con COVID-19 que son asintomáticos o con sintomatología leve, reciban las medidas de soporte necesarias. El tratamiento farmacológico se reservará para los pacientes pediátricos graves (cuya principal manifestación parece ser el SIM-PedS). En el SIM-PedS se puede hacer una recomendación débil a favor del tratamiento con IGIV, con vigilancia de la evolución, recurriendo a rescate con corticoides si hay un empeoramiento clínico. En un escenario de restricción al uso de IGIV los corticoides en monoterapia serían una alternativa a valorar, recurriendo a tratamiento combinado según evolución.

Tabla 4.6.3.- Valoración Grade para el tratamiento con Inmunoglobulinas asociadas o no a corticoides en SIM-PedS.

		Limitaciones					Resumen de resultados					
								Efecto				
Nº Estudios	Diseño	Sesgos	Inconsis-tencia	Relación indirecta	Impre-cisión	Otras	Nº pacientes	Riesgo basal	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad final	Importancia
Comparación: IGIV+corticoides vs IGIV												
Medida de Resultado: Necesidad de soporte inotrópico												
3	C	-2[a]	-1[b]				565	26,3%	OR 0,63 (0,27 a 1,44)	-	Muy baja	Crítica
Medida de Resultado: Disfunción ventricular izquierda												
3	C	-2[a]	-1[b]				565	16,1%	OR 0,62 (0,21 a 1,82)	-	Muy baja	Crítica
Comparación: Corticoides vs IGIV												
Medida de Resultado: Soporte inotrópico o ventilación mecánica el día 2 o posterior, o muerte en cualquier día.												
1	C	-2[a]			-1	+1[c]	237	30%	OR 0,30 (0,10 a 0,85)	NNT 6 (4 a 31)	Muy baja	Crítica

[a] Riesgo serio de sesgos; [b] Inconsistencia entre estudios (heterogeneidad); [c] Tamaño del efecto alto (OR<0,5)
C: cohortes; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; NNT: número necesario a tratar; OR odds ratio;

4.7. Intervenciones no analizadas

4.7.1. Tromboprofilaxis/ anticoagulación

Se han descrito complicaciones cardiovasculares y enfermedad tromboembólica en pacientes con COVID-19, como expresión de un posible estado protrombótico; además del mayor riesgo de la tromboembolia venosa asociada al hospital, especialmente en pacientes inmovilizados en cuidados intensivos. En esta revisión no se han considerado los resultados de estudios observacionales descriptivos realizados en adultos.[112]

Se plantea la realización de ECAs para valorar el papel antitrombótico, antiinflamatorio y antiviral de la heparina en adultos con COVID-19, valorando la disminución de necesidad de intubación o muerte hospitalaria, en curso.[113]

En niños hay pocos casos pediátricos con COVID-19 que hayan desarrollado complicaciones de este tipo, por lo que parece que el riesgo es menor y según las recomendaciones de manejo de las sociedades científicas pediátricas, se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular y en caso de enfermedad tromboembólica cambiar a dosis de tratamiento.[114]

Respecto a otros fármacos modificadores de la enfermedad, potencialmente útiles, tampoco se ha encontrado información suficiente, aunque hay multitud de ensayos clínicos en curso, prácticamente de forma exclusiva en adultos (ivermectina…).

4.7.2. Soporte respiratorio.

Con respecto al tratamiento de soporte del paciente pediátrico con compromiso respiratorio no hemos encontrado evidencia evaluable sobre la que emitir recomendaciones. Una revisión que analizó las opciones disponibles, admitía la inexistencia de estudios prospectivos que hayan comparado las distintas estrategias[115].

Posteriormente, un ECA ha comparado el soporte respiratorio con oxigenoterapia de alto flujo vs convencional en 220 pacientes adultos atendidos en urgencias o unidades de cuidados intensivos, observando una reducción del riesgo de VM con alto flujo (34,3% vs 51%)[116] Esta evidencia resulta insuficiente para establecer recomendaciones en pacientes pediátricos.

Bibliografía

1. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. 2016; 123(6).

2. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020; 71(15).

3. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1).

4. Ochoa Sangrador C A de LJ. Muy débil evidencia a favor de hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19. Evid Pediatr. 2020; 16:16.

5. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, El Ghafar MSA, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study. Am J Trop Med Hyg. 2020; 103(4).

6. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383:2041-2052.

7. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020; 173:623-631.

8. Tang W, Cao Z, Han M et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomized controlled trial. BMJ. 2020; 369:m1849.

9. Chen CP, Lin YC, Chen TC, Tseng TY, Wong HL, Kuo CY, et al. A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv. 2020. PLoS One. 2020;15:e024276310.

10. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. Zhejiang Da Xue Bao Yi Xue Ban. 2020; 49(2).

11. Chen Z, Hu J, Zhang Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. MedRxiv 2020 [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758.

12. Davoodi L, Abedi SM, Salehifar E, Alizadeh-Navaei R, Rouhanizadeh H, Khorasani G, et al. Febuxostat therapy in outpatients with suspected COVID-19: A clinical trial Int J Clin Pract. 2020;74:e13600.

13. Horby PW, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. MedRxiv. 2020.

14. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. J Mol Cell Biol. 2020; 12(4).

15. Lyngbakken MN, Berdal JE, Eskesen A, Kvale D, Olsen IC, Rueegg CS, et al. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. Nat Commun. 2020;11(1).

16. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. Clin Infect Dis.:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009.

17. Chen C, Pan K, Wu B, Li X, Chen Z, Xu Q, et al. Safety of hydroxychloroquine in COVID-19 and other diseases: a systematic review and meta-analysis of 53 randomized trials. Eur J Clin Pharmacol. 2021; 77:13-24.

18. Elsawah HK, Elsokary MA, Elrazzaz MG EA. Hydroxychloroquine for treatment of nonsevere COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. J Med Virol. 2021; 93:1265-1275.

19. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021; 27:19-27.

20. Hernandez A V., Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. Ann Intern Med. 2020; 173(4).

21. Rodrigo C, Fernando SD, Rajapakse S. Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. Vol. 26, Clinical Microbiology and Infection. 2020.

22. Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020;92:776-785.

23. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Mar 15; 197:757–67.

24. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L et al. RECOVERY Collaborative Group, Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021. 25; 384:693-704.

25. Tendal B, Vogel JP, McDonald S, Norris S, Cumpston M, White H, et al. Weekly updates of national living evidence-based guidelines: methods for the Australian living guidelines for care of people with COVID-19. J Clin Epidemiol. 2021; 131.

26. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2020; 324:1330–41.

27. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 324:1307–16.

28. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support among Critically Ill Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324:1298-1306.

29. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients with Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 324:1317–29.

30. Villar J, Añón JM, Ferrando C, Aguilar G, Muñoz T, Ferreres J, et al. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: Study protocol for a randomized controlled superiority trial. Trials. 2020 16;21(1).

31. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. MedRxiv 2020.06.17.20133579.

32. Hydrocortisone for COVID-19 and Severe Hypoxia (COVID STEROID). NCT04348305.

33. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020; ciaa1177.

34. Corticosteroids therapy in adult patients with COVID-19 and ARDS (Steroids-SARI) trial Glucocorticoid Therapy for COVID-19 Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Failure. NCT04244591.

35. Cordeiro LP, Linhares EONN, Nogueira FGO, Moreira-Silva D, Medeiros-Lima DJM. Perspectives on glucocorticoid treatment for COVID-19: a systematic review. Pharmacol Rep PR. 73:728-35.

36. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, et al. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 100:e25719.

37. Tang X, Feng Y-M, Ni J-X, Zhang J-Y, Liu L-M, Hu K, et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. Respir Int Rev Thorac Dis. 2021;100:116-26.

38. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. Eur Respir J. 56:2002808.

39. Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Roy-Vallejo E, Marcos-Jiménez A, Sánchez-Alonso S, Fernández-Díaz C, et al. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. J Allergy Clin Immunol. 147:72-80.e8.

40. Zhao J, Cui W, Tian BP. Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients. Crit Care. 2020: 24: 524.

41. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. Clin Infect Dis. 2020; ciaa 954.

42. Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, Granone V, Protti A, Gregoretti C, et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. Vol. 27, Pulmonology. 2021. 27: 52-66.

43. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. N Engl J Med. 2021. Epub ahead of print.

44. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383:24: 2333-44.

45. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021; 181: 24-31.

46. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021; 181: 32-40.

47. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021; 384: 20-30.

48. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ. 20 de enero de 2021;372:n84.

49. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 22 de abril de 2021;384:1491-502.

50. RECOVERY trial investigators. Additional information on the evidence for tocilizumab as a treatment for COVID-19. Disponible en: https://www.recoverytrial.net/files/recovery_lettertoinvestigators_tocilizumab_2021-01-08.pdf. 2021.

51. Drug vignettes: Tocilizumab. https://www.cebm.net/covid-19/tocilizumab/.

52. Tocilizumab for COVID-19. 2021. NICE .15 January 2021. 2021.

53. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. BMJ. 2021. Preprint. doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258.

54. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet Lond Engl. 1 de mayo de 2021;397:1637-45.

55. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. Intensive Care Med. noviembre de 2021;47:1258-70.

56. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 3:CD013881.

57. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 326:499-518.

58. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, Maes B, Bosteels C, Tavernier SJ, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. Lancet Respir Med. 9:1427-38.

59. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA 2020; 323:1582-9.

60. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci USA 2020; 117: 9490-6.

61. Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus. In: Network WBR, ed. 2017. Fecha de consulta Enero 2022. https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf).

62. Therapeutics and COVID-19. Living Guideline. World Health Organization. 2021. Fecha de consulta 22/12/2021. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3.

63. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 10:CD013600.

64. Zhang J, Yang Y, Yang N, Ma Y, Zhou Q, Li W, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin for children with severe COVID-19: A rapid review. MedRxiv. 2020.

65. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 324:460-470.

66. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med. 2021; 18; 384:610-618.

67. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv. 2020.

68. Cao H, Ming L, Chen L, Zhu X, Shi Y. The Effectiveness of Convalescent Plasma for the Treatment of Novel Corona Virus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med. 2021;8:641429.

69. Kirenga B, Byakika-Kibwika P, Muttamba W, Kayongo A, Loryndah NO, Mugenyi L, et al. Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. BMJ Open Respir Res. 8:e001017.

70. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 385:1951-60.

71. Menichetti F, Popoli P, Puopolo M, Spila Alegiani S, Tiseo G, Bartoloni A, et al. Effect of High-Titer Convalescent Plasma on Progression to Severe Respiratory Failure or Death in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open.4:e2136246.

72. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-Analysis. BMJ. 2020; 30; 370:m2980.

73. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020; 383:1813-1826.

74. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020; 395:1569-1578.

75. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Kristen, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383 :1827-1837.

76. Chen FF, Zhong M, Liu Y, Zhang Y, Zhang K, Su DZ, et al. The characteristics and outcomes of 681 severe cases with COVID-19 in China. J Crit Care. 2020; 60:32-37.

77. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2020; 395:1695-1704.

78. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382:1787-1799.

79. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled TrialMed (N Y). 2020; 1:105-113.e4.

80. Huang Y, Cai C, Zang J, Xie J, Xu D, Zheng F, et al. Treatment strategies of hospitalized patients with coronavirus disease-19. Aging (Albany NY). 2020; 12:11224-11237.

81. Zheng XW, Tao G, Zhang YW, Yang GN, Huang P, et al. Drug interaction monitoring of lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients with cancer. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2020; 59:400-404.

82. Cheng CY, Lee YL, Chen CP, Lin YC, Liu CE, Liao CH et al. Lopinavir/ritonavir did not shorten the duration of SARS CoV-2 shedding in patients with mild pneumonia in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2020; 53:488-492.

83. Zhou J, Cao Z, Wang W, Huang K, Zheng F, Xie Y, et al. First patient management of COVID-19 in Changsha, China: a case report BMC Infect Dis. 2020; 20:824.

84. Chen PJ, Chao CM, Lai CC. Clinical efficacy and safety of Favipiravir in the treatment of COVID-19 patients. J Infect. 2020; S0163-4453(20)30766-0.

85. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, et al. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. Eur J Pharm Sci. 2021; 157:105631.

86. Li X, Yang Y, Liu L, Yang X, Zhao X, Li Y, et al. Effect of combination antiviral therapy on hematological profiles in 151 adults hospitalized with severe coronavirus disease 2019. Pharmacol Res. 2020; 160: 105036.

87. Zhongshan Hospital, Fudan University. A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of Alpha lipoic acid (iv) in the treatment of patients of severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Global literature on coronavirus disease WHO ChiCTR; 2020-02-15; TrialID: ChiCTR2000029851. COVID-19.

88. Zheng F, Zhou Y, Zhou Z, Ye F, Huang B, Huang T, et al. SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients with Novaferon treatment: A randomized, open-label, parallel-group trial. Int J Infect Dis. 2020; 99:84-91.

89. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146:137-146.e3.

90. Deftereos SG, Siasos G, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Angelidis C, Giotaki SG, et al. The Greek study in the effects of colchicine in COvid-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design Hellenic J Cardiol. 2020; 61:42-45.

91. Chen PL, Lee NY, Cia CT, Ko WC, Hsueh PR, et al. A Review of Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Therapeutic Repurposing and Unmet Clinical Needs Front Pharmacol. 2020; 11:584956.

92. Ren Z, Luo H, Yu Z, Song J, Liang L, Wang L, et al. A Randomized, Open-label, Controlled Clinical Trial of Azvudine Tablets in the Treatment of Mild and Common COVID-19, A Pilot Study. Adv Sci (Weinh). 2020; 7:2001435.

93. Hu K, Wang M, Zhao Y, Zhang Y, Wang T, Zheng Z, et al. A Small-Scale Medication of Leflunomide as a Treatment of COVID-19 in an Open-Label Blank-Controlled Clinical Trial. Virol Sin. 2020; 35:725-733.

94. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); [citado 29 de diciembre de 2021]. Disponible en: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.15.21258542

95. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2 de diciembre de 2021;385:e81.

96. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to 3 hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, 4 controlled, open-label, platform trial. Fecha de consulta: 22/12/2021. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1.

97. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med.

98. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020; 203:105751.

99. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. NEJMoa2116044.

100. Bai K, Liu W, Liu C, Fu Y, Hu J, Qin Y, et al. Clinical analysis of 25 COVID-19 infections in children. Pediatr Infect Dis J.2020; 39:e100-e103.

101. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. J Pediatr. 2020; 223:14-19.e2.

102. Raba AA, Abobaker A, Elgenaidi IS, Daoud A. Novel coronavirus infection (COVID-19) in children younger than one year: A systematic review of symptoms, management and outcomes. Acta Paediatr. 2020, 109:1948-1955.

103. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. Circulation. 2020; 142:429-436.

104. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. J Pediatr. 2020; 226:45-54.e1.

105. García-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Balcells Ramírez J, Slöcker Barrio M, Leóz Gordillo I, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and

adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. Crit Care. 2020; 24:666.

106. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. Pediatric Infectious Disease Journal. Pediatr Infect Dis J. 2020; 39:e340-e346.

107. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. JAMA. 2021;325:855-864.

108. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al S; PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. Lancet Child Adolesc Health. 2021:133-141.

109. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, Daneman N, MacFadden DR. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021;27:520-531.

110. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. N Engl J Med. 2021;385:23-34.

111. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. N Engl J Med. 385(1):11-22.

112. Zhang C, Shen L, Le K-J, Pan M-M, Kong L-C, Gu Z-C, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2020;7:151.

113. Houston BL, Lawler PR, Goligher EC, Farkouh ME, Bradbury C, Carrier M, et al. Anti-Thrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19 (ATTACC): Study design and methodology for an international, adaptive Bayesian randomized controlled trial. Clin Trials. 2020;17:491-500.

114. SEIP-AEP SS. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico y pacientes de riesgo con infección por SARS-CoV2 Extracto del Documento de Manejo Clínico del Ministerio de Sanidad Actualización: 26 de noviembre de 2020.

115. Blumenthal JA, Duvall MG. Invasive and noninvasive ventilation strategies for acute respiratory failure in children with coronavirus disease 2019. Curr Opin Pediatr. 2021;33:311-318.

116. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 326:2161-71.

5. Prevención

Preguntas para responder

5.1 Mascarillas

- 5.1.1 ¿Son efectivas las mascarillas (quirúrgicas o similares/N95 o similares) para disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19 en niños?
- 5.1.2 ¿Son efectivas las mascarillas higiénicas para disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19 en niños?
- 5.1.3 ¿Qué efectos adversos se derivan del uso de las mascarillas?

5.2 Recién nacidos

- 5.2.1 El recién nacido hijo de madre SARS-CoV-2 positiva, ¿qué riesgo tiene de infección?
- 5.2.2 En recién nacidos de madre SARS-CoV-2 positiva ¿influye el tipo de parto en los resultados del recién nacido?
- 5.2.3 El recién nacido hijo de madre SARS-CoV-2 positiva ¿puede ser alimentado con lactancia materna?
- 5.2.4 ¿Qué medias preventivas deben establecerse en el periodo perinatal para prevenir la transmisión de SARS-CoV-2 al recién nacido?

5.3 Colegios y actividades

- 5.3.1 ¿El cierre de colegios (guarderías, escuelas primarias y secundarias) disminuye la incidencia de COVID-19 en la población general?
- 5.3.2 ¿El cierre de colegios disminuye la incidencia de la COVID-19 en los menores de 18 años?
- 5.3.3 ¿El cierre de colegios disminuye las hospitalizaciones y/o los casos graves (que precisan UCI) en la población general?
- 5.3.4 ¿El cierre de colegios disminuye la mortalidad por COVID-19 en la población?

5.1. Mascarillas

Las medidas físicas, junto con la vacunación, son la base de la prevención frente a la actual pandemia de COVID-19 para la población general. La higiene de manos frecuente, la distancia social, la ventilación de las habitaciones y el uso de mascarillas son las medidas que parecen más efectivas para evitar los contagios. En el caso de las mascarillas, diferentes países han seguido distintos protocolos respecto a su uso y obligatoriedad. En España, su uso fue obligatorio en lugares públicos desde el 21 de mayo de 2020 para toda la población a partir de 6 años de edad, y se recomendó para los niños de 3-5 años de edad[1]. A partir del Real Decreto-ley 13/2021 de junio de 2021 se permitió no usar mascarilla al aire libre, siempre que se pudiera mantener una distancia de 1,5 metros[2]. El 23 de diciembre de 2021 la mascarilla se ha hecho nuevamente obligatoria en exteriores, en plena sexta ola y ante la aparición de la variante omicrón[3].

El objetivo de esta revisión es buscar la evidencia sobre el efecto de las mascarillas en la prevención de la COVID-19.

Características de los diferentes tipos de mascarillas

Mascarillas higiénicas

Las mascarillas higiénicas están hechas de una variedad de telas tejidas o sin tejer, como el polipropileno, y pueden tener diferentes combinaciones de telas, capas y formas. No son mascarillas médicas ni forman parte de los equipos de protección personal (EPI) y están destinadas a población sin síntomas de enfermedad.

La OMS, en su informe de diciembre de 2020, aconseja a las autoridades que en caso de recomendar este tipo de mascarillas a la población se deben tener en cuenta las siguientes características: eficiencia de filtración (EF) o filtración, respirabilidad, número y combinación de los materiales utilizados, revestimiento y mantenimiento. Recomienda las siguientes características mínimas para las mascarillas higiénicas: eficiencia de filtración (EF) o filtración 70% @ 3 micrón (preferiblemente > 70% sin comprometer la respirabilidad); respirabilidad (presión diferencial) ≤ 60 Pa/cm² (preferiblemente ≤ 40 Pa/cm² para adultos y ≤ 20 Pa/cm² para niños); y adecuada adaptación a la cara[4].

El 19 de abril de 2020 se publicó en España la Orden SND/354/2020 para regular la comercialización de las mascarillas higiénicas[5]. En relación con los requisitos de esta Orden, las mascarillas higiénicas se dividían en tres grupos:

- Mascarillas que cumplen con las especificaciones UNE 0064 o UNE 0065. La especificación UNE 0064-1:2020 (para adultos) y UNE 0064-2:2020 (para niños) se refiere a mascarillas no reutilizables, que deben cumplir con una eficacia de filtración bacteriana (BFE) % ≥ 95 y una respirabilidad <60 Pa/cm². Para las mascarillas infantiles se debe cumplir, además, la norma de seguridad UNE-EN 14682:2015. La especificación 0065 se refiere a las mascarillas reutilizables. Para ellas se requiere una BFE ≥ 90 %, una respirabilidad <60, y deben resistir un mínimo de cinco lavados.
- Mascarillas con otras especificaciones. Son mascarillas que no llegan a cumplir el estándar 0064 o 0065, o bien que han utilizado otras normas. Esta información debe aparecer en el etiquetado.
- Mascarillas sin especificaciones. Son mascarillas que no han pasado controles de verificación de sus características, de forma que no se puede conocer su eficacia.

El 12 de febrero de 2021 se ha publicado en el Boletín Oficial del Estado la Orden CSM/115/2021 que modifica la anterior. A partir de este momento las mascarillas higiénicas se llamarán también cobertores faciales comunitarios, por un acuerdo de la Unión Europea para la normalización (UNE-CWA 17553:2020).

En el plazo de un mes desde su publicación en el BOE, para que una mascarilla pueda ser comercializada como mascarilla higiénica o cobertor facial comunitario tendrá que ser testada en

laboratorios acreditados que certifiquen esas características. También se regulan las mascarillas higiénicas que permiten la lectura labial[6].

Mascarillas quirúrgicas

Se consideran un Producto Sanitario. Estas mascarillas están diseñadas para filtrar el aire exhalado. Su objetivo es evitar que el personal sanitario y los pacientes infectados (o sospechosos de estarlo) transmitan agentes infecciosos. En su etiquetado debe aparecer el símbolo del certificado europeo (CE) que asegura que el producto cumple la legislación y la referencia a la norma UNE EN 14683 que confirma el cumplimiento de un estándar de calidad. Según su BFE pueden ser de tipo I o II. Existe, además el tipo IIR que resiste salpicaduras[7] (Tabla 5.1.1).

Tabla 5.1.1 Requisitos para las mascarillas quirúrgicas

Ensayo	Tipo I	Tipo II	Tipo IIR
Eficacia de filtración bacteriana % (BFE)	≥95	≥98	≥98
Presión diferencial (Pa/cm²)	<40	<60	<60
Presión de resistencia a las salpicaduras Kpa	–	–	≥16
Limpieza microbiana (ufc/g)	≤30	≤30	≤30

Mascarillas EPI

Son EPI. Su denominación depende de los estándares de diferentes países. En Europa, las mascarillas autofiltrantes se clasifican en tres tipos según su capacidad de filtración: FFP1, FFP2 y FFP3. Su finalidad es proteger a las personas que las llevan frente a la inhalación de sustancias peligrosas. Deben cumplir con el Reglamento (UE) 2016/425. El Ministerio de Consumo recomienda el uso de las FFP2 (media eficacia) frente a la COVID-19 para quienes cuiden o estén en contacto con personas sintomáticas o positivas por SARS-CoV-2. No hay una equivalencia exacta, pero se asemejaría a la categoría N95 correspondiente al estándar estadounidense NIOSH-42CFR84 o a las NK95 de la norma china GB2626-2006 (Tabla 5.1.2).

Tabla 5.1.2. Eficacia filtrante comparada para los diferentes tipos de mascarillas filtrantes[8]

Europa (UNE 149:2001)		**EE. UU. (NIOSH 42 CFR 84)**		**China (GB2626)**	
Tipo	% EF	Tipo	% EF	Tipo	% EF
FFP1	78%				
FFP2	92%				
		N95	95%	KN95	95%
FFP3	98%				
		N99	99%	KN99	99%
		N100	99,70%	KN100	99,97%

EF: Eficacia de filtración mínima: %EF: % de filtración mínima de partículas aéreas con tamaño ≥ 0,3 µm

El efecto protector especificado para los distintos tipos de mascarillas depende de los materiales empleados, asumiendo que el material está en buenas condiciones, que la mascarilla tiene un ajuste adecuado y se utiliza durante todo el periodo de riesgo.

5.1.1. ¿Son efectivas las mascarillas (quirúrgicas o similares/N95 o similares) para disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19 en niños?

La mayor parte de la evidencia respecto a la efectividad de las mascarillas proviene de estudios con adultos. No se han encontrado estudios con población exclusivamente infantil y, en los escasos estudios en los que participan niños, lo hacen en estudios sobre contagios intrafamiliares, bien como fuente de contagio o como contacto[9–13].

Por otra parte, se ha encontrado también poca información sobre la efectividad de las mascarillas para la prevención de la COVID-19. Se han incluido 10 estudios en esta revisión (un ensayo clínico aleatorizado [ECA][14] , un ensayo clínico comunitario[15] y 8 observacionales[16–23]). El resto de los estudios incluidos, publicados con anterioridad a la pandemia actual, estudiaban la efectividad frente a síndrome gripal, gripe confirmada u otras enfermedades producidas por coronavirus, como el SARS y el MERS.

Para responder a la pregunta sobre la efectividad de las mascarillas (quirúrgicas o similares/N95 o similares) se han incluido siete estudios: dos revisiones sistemáticas (RS) con metanálisis y cinco estudios publicados con posterioridad a las RS. Estos últimos tratan de la prevención de la COVID-19.

Las dos RS se diferencian por el diseño de los estudios que incluyen. Así, la RS Cochrane (Jefferson *et al.* noviembre 2020)[24] incluye ECAs y la revisión publicada por Chu *et al.* (junio 2020)[25] incluye únicamente estudios observacionales.

Los ensayos clínicos incluidos en la revisión Cochrane estudian el efecto de las mascarillas para reducción de síndrome gripal o gripe confirmada por laboratorio. No se presenta ningún ensayo clínico sobre COVID-19 u otros coronavirus (SARS o MERS). La revisión incluye 9 ECA, aunque el 64,5% del peso en el metanálisis se debe a un estudio (Aiello *et al.* 2012[26]). En la mayoría de los participantes en estos ECA se evalúa la función protectora de la mascarilla frente al contagio. Sin embargo, tres estudios (13,6 % del peso de los estudios en el metanálisis) incluyen tanto el control de la fuente (persona infectada) como la prevención, y en ellos participan hogares con niños y adultos (Tabla 5.1.3).

En conjunto, el riesgo relativo (RR) de los participantes que usaron mascarilla quirúrgica o similar frente a los que no la usaron fue 0,99 con un intervalo de confianza del 95% (IC 95): 0,82 a 1,18. Un subgrupo en el que se estudiaba el riesgo de presentar gripe (confirmada por laboratorio) presentó un RR de 0,91 (IC 95: 0,66 a 1,26) (Figura 5.1.1). Los autores concluyen que “el alto riesgo de sesgo en los ensayos, la variación en la medición de los resultados y el cumplimiento relativamente bajo de las intervenciones durante los estudios dificultan la extracción de conclusiones firmes y la generalización de los hallazgos a la pandemia actual de COVID-19. Califican la calidad de la evidencia GRADE baja para síndrome gripal y moderada para gripe

confirmada por laboratorio". Esta misma RS realizó un análisis comparativo de la efectividad de las mascarillas quirúrgicas frente a las N95 o similares sin encontrar diferencias significativas para síndrome gripal (evidencia baja), enfermedad respiratoria (evidencia muy baja) o gripe confirmada por laboratorio (evidencia moderada).

En noviembre de 2020 se publicó un gran ECA (n= 4862) que valoraba el efecto de recomendar el uso de mascarilla quirúrgica fuera del hogar frente a no recomendarla para prevenir la COVID-19. Este estudio no encuentra diferencias significativas entre los dos grupos RR: 0,82 (IC 95: 0,55 a 1,22). La evidencia que proporciona, sin embargo, es de baja calidad por presentar riesgo de sesgos importante, y muestra la dificultad de realizar este tipo de ensayos en la comunidad: solo el 46% del grupo de intervención (GI) declaró haber utilizado la mascarilla de forma estricta; únicamente el 63% del GI y 69% del grupo control (GC) realizaron el autotest de anticuerpos protocolizado al inicio; y un 20 % GI y 19% GC de los que finalizaron el estudio no realizaron la RT-PCR diagnóstica que era una parte de la variable principal.

En diciembre de 2021 se ha publicado un gran ensayo clínico comunitario[15] bien diseñado que estudia el efecto de una intervención destinada a aumentar el uso de las mascarillas (quirúrgicas e higiénicas) en espacios públicos en zonas rurales y semiurbanas de Bangladesh, entre noviembre de 2020 y abril de 2021. La intervención consiguió un aumento del uso de las mascarillas del 13% al 42% en los pueblos donde se realizó la intervención. Este aumento en el uso público de las mascarillas se relacionó con una disminución de la seroprevalencia sintomática en comparación con los pueblos control (razón de prevalencias ajustada: 0,907 [IC 95: 0,817 a 0,997]). El efecto fue mayor en los mayores de 60 años (razón de prevalencias ajustada 0,65 [IC 95 0,46 a 0,85]). Asimismo, el efecto de las mascarillas quirúrgicas fue superior al de las mascarillas higiénicas.

Al ser un ECA comunitario, este estudio no permite conocer el efecto del uso de la mascarilla a nivel individual. Un problema metodológico es el modo de diagnóstico de la COVID-19 mediante la seroprevalencia sintomática (síntomas referidos compatibles con COVID-19 con presencia de anticuerpos frente al SARS-CoV-2) y no mediante una prueba diagnóstica de infección activa. Además, no todos los participantes que refirieron síntomas compatibles consistieron en hacer la analítica, lo que podría ser causa de sesgo.

Los 29 estudios incluidos en la revisión de Chu *et al.*[25] son estudios observacionales sobre infecciones por coronavirus, especialmente SARS y MERS, aunque se presentan seis estudios sobre la COVID-19[16–18,20,21]. En estos estudios observacionales sí se encuentran diferencias estadísticamente significativas, que además son importantes, entre el uso o no uso de mascarillas (RR: 0,34 [IC95: 0,26 a 0,45]) (Tabla 5.1.4). Este efecto es aún mayor cuando se usaron las N95 o similares frente a las quirúrgicas o similares. En alguno de estos estudios hospitalarios se utilizan mascarillas reutilizables de algodón (12-16 capas)[32–34]. Los autores concluyen que la calidad de la evidencia GRADE es baja para los 10 estudios que pueden ajustar. Tres estudios observacionales (Wang *et al.*[17], Hong *et al.*[16] *y Li et al.*[35]), publicados

posteriormente, también concluyen que el uso de la mascarilla es efectivo y proporcionan riesgos relativos similares a los de la RS.

Figura 5.1.1 Forest plot de los estudios incluidos en la RS Cochrane de Jefferson *et al.* 2020 para síndrome gripal y el ECA de Bundgaard *et al.* para COVID-19.

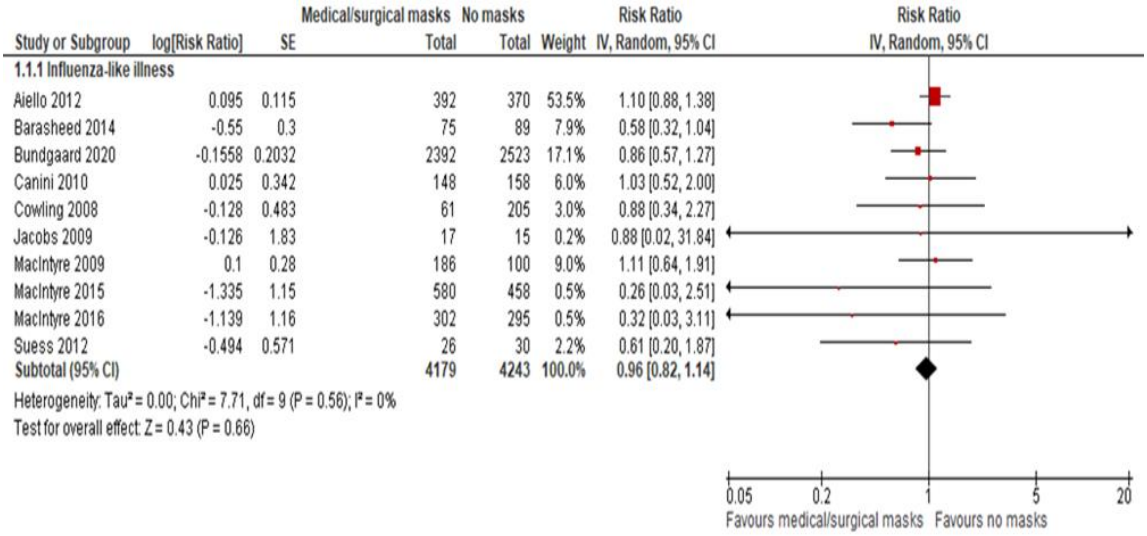


Tabla 5.1.3 Ensayos clínicos aleatorizados: población de estudio y función de la mascarilla

Estudio	Peso en metanálisis Jefferson %	Población de estudio	Función de la masacrilla
Aiello 2012[26]	64,5	Adultos jóvenes (universitarios)	Preventiva
Barasheed 2014[27]	9,5	Peregrinos mayores de 15 años	Preventiva
Canini 2010[9]	7,3	Hogares con adultos y niños. Los contactos familiares se indicaron mascarilla a partir de 10 años. Los casos índices a partir de los 5 años.	Control de fuente y preventiva
Cowling 2008[10]	3,7	Hogares con niños > 2 años y adultos.	Control de fuente y preventiva
Jacobs 2009[28]	0,3	Adultos trabajadores sanitarios	Preventiva
MacIntyre 2009[29]	10,9	Mayores de 16 años	Preventiva
MacIntyre 2015[30]	0,6	Adultos trabajadores sanitarios.	Preventiva
MacIntyre 2016[31]	0,6	Adultos	Control de fuente y preventiva.
Suess 2012[11]	2,6	Hogares con niños y adultos	Control de fuente y preventiva.
Bundgaard 2020[14]	-	> 18 años	Preventiva.
Abaluck 2021[15]	-	Adultos población general	Control de fuente y preventiva

Control de fuente: evitar que la persona infectada por SARS-CoV-2 contagie a otras personas.
Preventiva: evitar que la persona sana se contagie de una persona infectada (fuente)

Los estudios observacionales, en su conjunto, muestran que el uso de mascarillas quirúrgicas o similares, N95 o similar son efectivas en disminuir el riesgo de trasmisión de enfermedades virales, incluida la COVID-19 (Figuras 5.1.2 y 5.1.3)

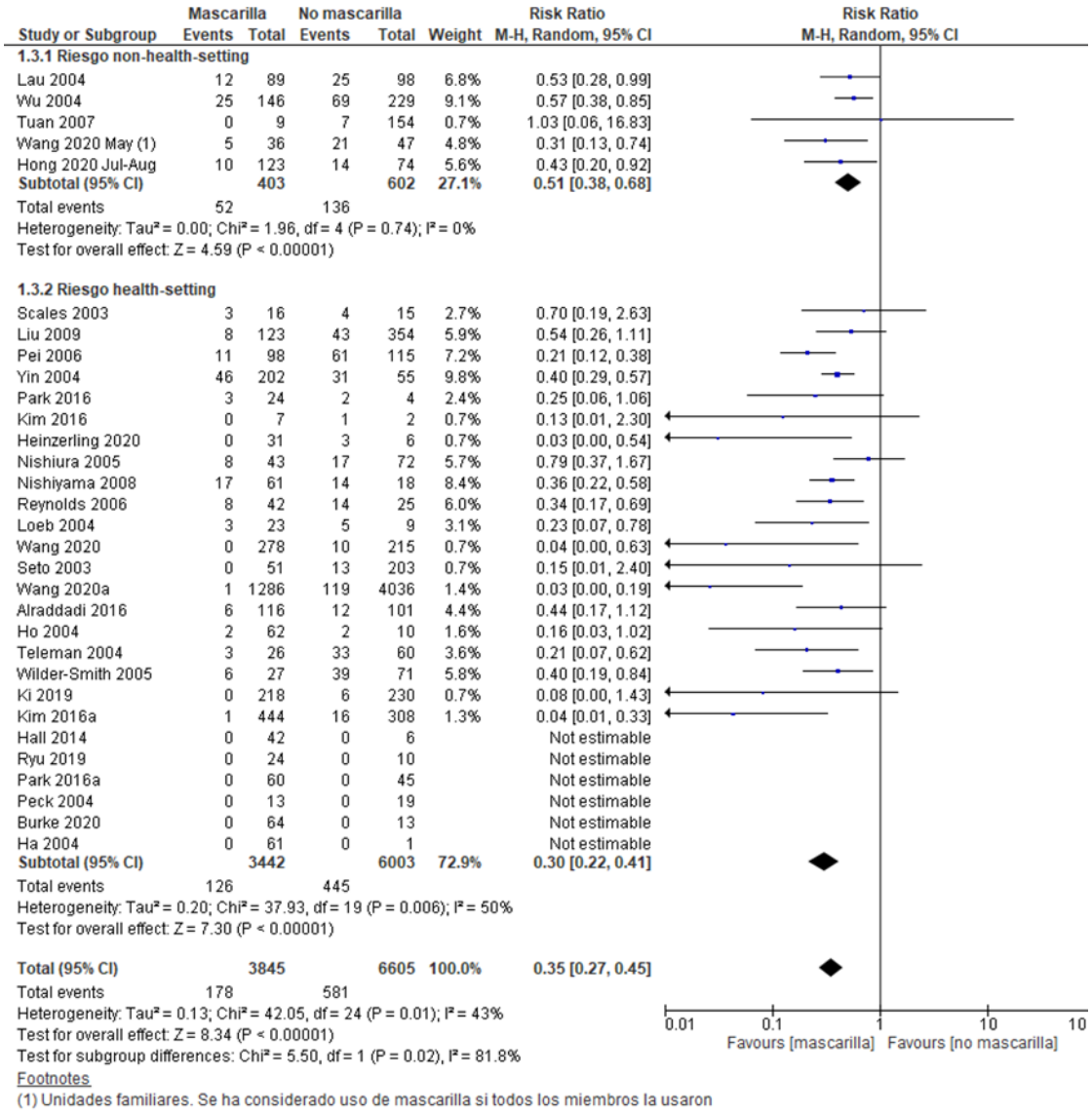
Tabla 5.1.4 Estudios observacionales: población de estudio, enfermedad y función de la mascarilla.

Estudio	Peso en MA%	Población de estudio	Enfermedad	Función de la mascarilla
Scales 2003[36]	3,2	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Liu 2009[32]	6,7	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Pei 2006[33]	7,9	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Yin 2004[34]	10,3	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Park 2016[37]	2,8	Trabajadores sanitarios	MERS	Preventiva
Kim 2016[38]	0,8	Trabajadores sanitarios	MERS	Preventiva
Heinzerling 2020[18]	0,9	Trabajadores sanitarios	COVID-19	Preventiva
Nishiura 2005[39]	6,5	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Nishiyama 2008[40]	9	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Reynolds 2006[41]	6,7	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Loeb 2004[42]	3,6	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Wang 2020[20]	0,9	Trabajadores sanitarios	COVID-19	Preventiva
Seto 2003[43]	0,9	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Wang 2020[21]	1,7	Trabajadores sanitarios	COVID-19	Preventiva
Alraddadi 2016[44]	5	Trabajadores sanitarios	MERS	Preventiva
Ho 2004[45]	1,9	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Teleman 2004[46]	4,2	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Wilder Smith 2005[47]	6,5	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Ki 2019[48]	0,8	Trabajadores sanitarios	MERS	Preventiva
Kim 2016[49]	1,6	Trabajadores sanitarios	MERS	Preventiva
Lau 2004[12]	7,5	Comunitario, incluye 7% menores de 18 años	SARS	Control de fuente y preventiva
Wu 2004[50]	9,7	Comunitario, incluye adultos y niños > 14 años	SARS	Preventiva
Tuan 2007[13]	0,9	Comunitario, incluye adultos y niños > 2 meses	SARS	Preventiva

Estudio	Peso en MA%	Población de estudio	Enfermedad	Función de la mascarilla
Wang Y 2020[17]	-	Comunitario, incluye adultos y niños	COVID-19	Control de fuente y preventiva.
Hong LX 2020[16]	-	Comunitario, incluye adultos y niños	COVID-19	Control de fuente
Li A 2021[35]		Trabajadores sanitarios	COVID-19	Preventiva

6 estudios no pudieron ser incorporados al metanálisis por RR no calculable (Hall 2014, Ryu 2019, Park 2004, Peck 2004, Burke 2020, Ha 2004)

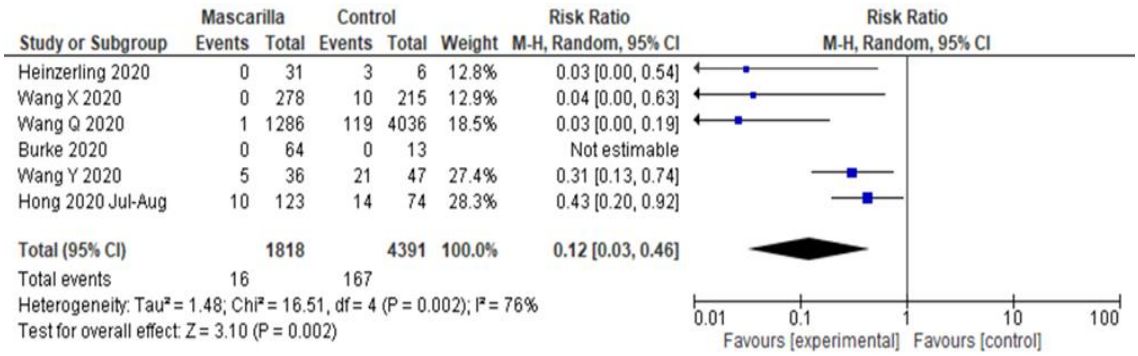
Figura 5.1.2 Forest plot de los estudios observacionales sobre SARS, MERS y COVID-19 incluidos en la RS de Chu *et al.* 2020[22] y de los estudios observacionales sobre COVID-19 de Wang *et al*[15] y de Hong *et al*[14].



Footnotes

(1) Unidades familiares. Se ha considerado uso de mascarilla si todos los miembros la usaron

Figura 5.1.3 Forest plot. Estudios Observacionales sobre COVID-19



5.1.2. ¿Son efectivas las mascarillas higiénicas para disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19 en niños?

Solo un ensayo clínico de la revisión Cochrane estudió la efectividad de las mascarillas higiénicas (MacIntyre 2015)[30]

Este estudio muestra un aumento del riesgo de presentar un síndrome gripal en el grupo de sanitarios que usó mascarillas higiénicas frente los que utilizaron mascarillas quirúrgicas, aunque presenta un IC 95 muy amplio (RR: 13,7 [IC 95: 1,7 a 101]). En el estudio citado, la mascarilla higiénica utilizada era de dos capas de algodón, diseño que no cumpliría las recomendaciones actuales de la OMS sobre mascarillas higiénicas[2]. En la revisión de Chu *et al.*[25], sin embargo, se equipara el efecto de las mascarillas de algodón de 12-16 capas a las mascarillas quirúrgicas.

Un estudio de casos y controles realizado en Tailandia[22] con mascarillas quirúrgicas e higiénicas para la prevención de la COVID-19 en contactos estrechos encontró que el uso de la mascarilla higiénica, evaluando conjuntamente a las personas que la usaron durante todo el tiemplo de contacto y las que lo hicieron solo parcialmente, no protegió del contagio (OR: 0,78 [IC 95: 0,32 a 1,90]). Sin embargo, el uso de la mascarilla ya fuera quirúrgica o higiénica, durante todo el tiempo del contacto, previno el contagio (ORa: 0,23 [IC 95: 0,09 a 0,60]).

También en el ensayo clínico comunitario realizado por Abaluck[15] et al. Las mascarillas quirúrgicas fueron superiores a las higiénicas.

5.1.3. ¿Qué efectos adversos se derivan del uso de las mascarillas?

Pocos ensayos clínicos han investigado de forma específica los efectos adversos del uso de las mascarillas. La mayoría presenta datos referidos espontáneamente por los participantes o no citan ninguno. En general, los efectos adversos más frecuentes se refieren a las molestias relacionadas con su uso: dificultad para respirar normalmente, irritación facial o incomodidad, cefalea o calor. Dos ensayos clínicos de la RS Cochrane (Loeb *et al.*[24] y Cowling *et al*.[8]) refieren no haber encontrado efectos adversos. Otro de ellos, que comparaba mascarillas quirúrgicas con N95 (Radonovich *et al.*[25]) no encontró efectos adversos importantes, aunque algunas personas del grupo de mascarillas N95 presentaron irritación de la piel y empeoramiento del acné.

Bakhit *et al*.[26] han publicado una RS sobre los efectos adversos relacionados con el uso de las mascarillas. Esta revisión incluye ECAs y estudios no aleatorizados en un intento de sintetizar toda la información respecto al tema. Además de las molestias relacionadas con su uso (Tabla 5.1.5), se citan problemas psicológicos (miedo, estigma, soledad) y problemas de comunicación.

Los autores consideran también que los efectos adversos percibidos pueden ser causa de un mal uso de la mascarilla y disminuir la efectividad de su uso, especialmente en los niños pequeños. Presentan un metanálisis de cuatro estudios que comparaban la adherencia al uso de la mascarilla para diferentes tipos de mascarilla[25, 27-29]. El uso en el grupo de las mascarillas quirúrgicas fue significativamente mayor que el uso en el grupo de N95/P2 (OR: 1,26 [IC 95: 1,08 a 1,46]).

Tabla 5.1.5 Tipos de molestias evaluadas en ensayos clínicos de mascarillas para prevención de transmisión viral (Bakhit *et al*.[51])

Autor, año (Tipo de mascarillas)	Población, número	Dificultad para respirar	Irritación facial o incomodidad	Cefalea	Otros
Canini, 2010[9] (mascarilla quirúrgica)	Hogares, 105 casos índice	34%	14%	-	46% calor
Chugtai 2019[52] (mascarilla quirúrgica)	Trabajadores sanitarios, 148	12%	17%	6%	-
MacIntyre 2011[53] (mascarilla quirúrgica)	Trabajadores sanitarios, 492	12%	11%	4%	-
MacIntyre 2011[53] (N95)	Trabajadores sanitarios, 949	19%	52%	13%	-
MacIntyre, 2015[30] (tela y médicas)	Trabajadores sanitarios, 1130	18%	35%	-	-

De la evidencia a la recomendación

Resumen de la evidencia

Tipo de población que ha participado en los estudios

Los ensayos clínicos se han realizado mayoritariamente a nivel comunitario. En el metanálisis realizado por Jefferson et al[24], más del 50% del peso se debe a un estudio realizado con jóvenes universitarios. Sin embargo, los estudios observacionales se han realizado con más frecuencia en el ámbito hospitalario para evaluar el efecto protector sobre los trabajadores sanitarios que utilizaban las mascarillas. Este hecho puede influir en la validez externa de los resultados.

Estudios en niños

No se han encontrado análisis de resultados específicos para los niños ni estudios con población exclusivamente infantil. En los escasos estudios en los que participan lo hacen como contagios intrafamiliares, bien como fuente o como contacto.

Efectividad de las mascarillas quirúrgicas o similares/N95 o similares.

Con un nivel de calidad de la evidencia GRADE bajo, los estudios observacionales han encontrado una reducción del riesgo de transmisión de enfermedades virales, incluida la COVID-19, especialmente con las mascarillas N95 o similares. Estos efectos, sin embargo, no se han encontrado en la mayoría de los ensayos clínicos evaluados en esta revisión.

Efectividad de las mascarillas higiénicas

Se han publicado muy pocos estudios sobre mascarillas higiénicas y, además, con intervenciones heterogéneas (mascarillas higiénicas de diferentes características). Calidad muy baja.

Efectos secundarios

Los efectos adversos más frecuentes son molestias relacionadas con su uso (dificultad para respirar normalmente, irritación facial o incomodidad, cefalea y calor), sobre todo con las N95. Los estudios encontrados no presentan efectos serios reseñables. Calidad muy baja

Estudios sobre la COVID-19

Pocos estudios de los incluidos (dos ECA[14, 15] y 8 observacionales[16–23]) valoran el efecto de las mascarillas para la prevención de la COVID-19.

Estudios sobre el efecto de las mascarillas como control de fuente o preventiva

En general, los estudios incluidos han investigado el efecto protector de la mascarilla

Recomendaciones

Proponemos una recomendación débil a favor del uso de las mascarillas quirúrgicas o similares/N95 o similares. Aunque no hay análisis de resultados específicos para los niños no hay razones para pensar que, a igualdad de condiciones de uso, su eficacia sea diferente a la de los adultos.

Igualmente proponemos una recomendación débil a favor del uso de las mascarillas higiénicas elaboradas según recomendaciones de la OMS o, en España, con especificación UNE 0064-2:2020, UNE 0065 u otra testada en laboratorios acreditados y siguiendo las normas actuales: para mayores de 6 años (recomendado de 3 a 5 años) no infectados con el virus SARS-CoV-2.

Justificaciones para las recomendaciones:

- Consideramos que la COVID-19 es un problema prioritario desde el punto de vista sanitario y socioeconómico.
- La certeza global de la evidencia de la efectividad del uso de mascarillas para evitar la transmisión de enfermedades virales respiratorias en general, incluyendo los estudios sobre COVID-19, SARS y MERS, se ha considerado baja para mascarilla quirúrgica, N95 o similar y muy baja para mascarillas higiénicas según la metodología GRADE.
- Los posibles efectos beneficiosos del uso de la mascarilla superan los efectos adversos esperados de su uso.

- No se han encontrado estudios sobre coste efectividad de las mascarillas. Sin embargo, su coste es bajo y el uso por la población en general en nuestro medio se ha demostrado viable.

Tabla 5.1.6 Calidad de la evidencia GRADE

Valoración de la certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsis-tencia**	**Evidencia indirecta**	**Impre-cisión**	**Otras**	**Mascarillas**	**No mascarillas**	**Relativo (IC 95)**	**Absoluto (NNT) (IC 95)**		
Mascarillas quirúrgicas frente a no mascarilla. Riesgo de COVID-19. ECA												
1	ensayos aleatorios	-1 [a]			-1 [b]		42/2392 (1,8%)	53/2470 (2,1%)	**RR 0,82** (0,55 a 1,22)	**4 menos por 1000** (de -10 a +5)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
N95 o mascarilla quirúrgica o similar (12-16 capas algodón) frente a no mascarilla en ámbito sanitario y no sanitario. Riesgo de COVID-19. Estudios observacionales												
6	estudios observacionales	-1 [c]				+1 [d]	16/1818 (0,9%)	167/4391 (3,8%)	**RR 0,12** (0,03 a 0,46)	**33 menos por 1000** (de -37 a -21)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Mascarilla quirúrgica o N95 frente a no mascarilla Enfermedad viral - Riesgo de síndrome gripal *												
9	ensayos aleatorios	-1 [e]			-1 [f]		190/1787 (10,6%)	193/1720 (11,2%)	**RR 0,99** (0,82 a 1,18)	**1 menos por 1000** (de -20 a +20)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Mascarilla quirúrgica o N95 frente a no mascarilla. Enfermedad viral - Riesgo de gripe confirmada por laboratorio*												
6	ensayos aleatorios				-1 [g]		76/1547 (4,9%)	77/1458 (5,3%)	**RR 0,91** (0,66 a 1,26)	**5 menos por 1000** (de -18 a +14)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
N95 o mascarilla quirúrgica o similar (12-16 capas algodón) frente a no mascarilla en ámbito sanitario y no sanitario. Riesgo de COVID-19, SARS o MERS confirmado o probable (según definición de la OMS)												
31	estudios observacionales	-1 [h]				+1 [i]	178/3845 (4,6%)	581/6605 (8,8%)	**RR 0.35** (0,27 a 0,45)	**57 menos por 1.000** (de -64 a -48)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
N95 o mascarilla quirúrgica o similar (12-16 capas algodón) frente a no mascarilla en ámbito sanitario y no sanitario. Riesgo de COVID-19, SARS o MERS confirmado o probable (según definición de la OMS). Estudios ajustados.**												
10	estudios observacionales						145/1066 (13,6%)	197/1134 (17,4%)	**OR 0,15** (0,07 a 0,34)	**143 menos por 1000** (de -159 a -107)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

Valoración de la certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsis-tencia	Evidencia indirecta	Impre-cisión	Otras	Mascarillas	No mascarillas	Relativo (IC 95)	Absoluto (NNT) (IC 95)		
Mascarilla higiénica o quirúrgica para prevención de COVID-19												
1	estudio de casos control	-1[j]	-1[k]						ORa 0,23 (0,09 a 060)		⊕⊕⊕◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo; OR: Razón de momios (Odds ratio); ECA ensayo clínico aleatorizado

* Datos publicados en: Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, *et al*. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 11. Art. No.: CD006207. DOI: 10.1002/14651858.CD006207.pub5. Consultado 28 January 2021.

** Datos publicados en: Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, facemasks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2020 Jun 27; 395 (10242):1973-87. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

Explicaciones: a. Solo el 63% del grupo de intervención y 69% del grupo control realizaron el test de Ac preceptivo al inicio. No hay constatación del uso de mascarilla. Esta información se recoge por encuesta. Solo 46% del grupo de intervención realizó la intervención de forma estricta. 7% no la realizaron en absoluto. b. Las tasas de eventos son bajas y el tamaño de las muestras es grande. c. Se ha considerado que 4/6 estudios presentan riesgo de sesgo según escala de Newscatle-Ottawa. d. Fuerte asociación. RR <0,5. e. No cegamiento. f. Intervalos de confianza amplios. f. Intervalo de confianza amplios. g. Se ha considerado que 14/31 estudios presentan riesgo de sesgo según escala de Newscatle-Ottawa. i. Fuerte asociación. RR <0,5. j. Riesgo de sesgo de selección y clasificación. k. Discordancia entre resultados sobre mascarillas higiénicas

5.2. Transmisión vertical, lactancia y medidas preventivas

Al comienzo de la pandemia de COVID-19 se desconocía el efecto que la infección podía tener durante el embarazo, el parto, la teratogenicidad, la transmisión perinatal y el amamantamiento.

Ante la posibilidad de que se produjese transmisión del SARS-CoV-2, se establecieron medidas de aislamiento, evitando el alojamiento conjunto, el contacto piel con piel y recibir alimentación con lactancia materna. Progresivamente los estudios realizados orientaron al bajo riesgo de transmisión vertical de la madre al hijo, como a través de la leche en niños amamantados.

Se define como transmisión vertical intrauterina SARS-CoV-2 la determinación en el recién nacido de una prueba positiva de SARS-CoV-2 en la placenta, líquido amniótico, sangre de cordón umbilical o hisopos nasofaríngeos y/o orofaríngeos del recién nacido a través de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) realizada inmediatamente después del nacimiento[54].

La lactancia materna fue limitada ante la sospecha de que el SARS-CoV-2 pudiese trasmitirse a través de la leche materna. Posteriormente no se describió transmisión, por lo que las sociedades científicas recomendaron amamantar si la madre lo deseaba, haciendo hincapié en los beneficios para el recién nacido. Los estudios han encontrado que el SARS-CoV-2 no se ha aislado en la leche materna y no se ha observado contagio madre hijo por esta vía[55].

Por otro lado, las medidas preventivas para prevenir el contagio de madre a hijo han sido elaboradas a partir de la población general, que son las que se han implementado en las maternidades. Varias organizaciones han elaborado recomendaciones que incluían el aislamiento del niño, que posteriormente se han modificado al comprobar la baja transmisibilidad en los niños alojados con la madre[56,57].

El objetivo de esta revisión es buscar la evidencia científica existente en la actualidad acerca de la transmisión vertical en el recién nacido, si hay algún factor que influya en la misma, la transmisión a través de la leche materna y las medidas de prevención en el recién nacido.

5.2.1. El recién nacido hijo de madre SARS-CoV-2 positiva, ¿qué riesgo tiene de infección?

Numerosas revisiones sistemáticas (RS) incluyen casos o series de casos describiendo los aspectos relacionados con el embarazo, el parto y la transmisión de la infección por SARS-CoV-2 al recién nacido. En los primeros meses de la pandemia las publicaciones disponibles se basaban en estudios realizados en China, incorporándose progresivamente información sobre el resto de los países.

En la RS de Kotlyar[58], se incluyen estudios de madres con test SARS-CoV-2 positivo, y recién nacidos en los que se haya realizado estudio de infección en las primeras 48 horas. Son positivos el 3,2% (IC 95: 2,2 a 43,3), en China 8/397 (2%) y fuera de China 19/539 (3,5%). Analizan la calidad de los estudios incluidos, utilizando la escala Newcastle-Ottawa, siendo de moderada a

baja. Concluyen que puede haber transmisión vertical en una minoría de casos en el tercer trimestre.

La RS de Dhir (India)[59] describe que, en 1141 recién nacidos de madres positivas, 58 tienen infección. En cuatro se consideró congénita, en un caso aislamiento en líquido amniótico, otro en placenta y cordón, pero negativa en niño, otro positivo al nacer y negativo a las 37 horas con IgG positiva. Concluyen que hay bajo riesgo de transmisión en recién nacidos y que la forma de infección sería en el postparto.

Una RS analiza RT-PCR en el recién nacido a las 24 horas de vida[60] siendo positivos 3/155. En la RS de Ashraf[61] hay 4/86 positivos. En una RS[62] se incluyen 22 estudios con 108 recién nacidos de los que ningún recién nacido fue positivo. La placenta fue analizada en 11 casos siendo tres positivos para SARS-CoV-2.

Un estudio[63] de cohortes multicéntrico, describe las características de las madres SARS-CoV-2 positivas. Se realiza RT-PCR al recién nacido a las 48 horas de vida. Son positivos 0/140. Describen que se establecieron medidas preventivas consistentes en separación de la madre (66%) en la misma habitación a dos metros de distancia (26%) y contacto directo con lavado de manos y mascarilla (7%).

Dubey[64] en una RS realizada hasta julio 2020 describe infección en el recién nacido en 10/505 de los estudios de series de casos, y en seis de 43 de descripciones de casos.

En la RS de Matar[65], abril 2020, revisan 24 estudios con 136 embarazadas siendo 2/94 recién nacidos positivos. En el estudio de cordón y líquido amniótico los resultados fueron negativos. Todos los estudios incluyen separación y no contacto madre hijo al nacer.

En el estudio descriptivo multicéntrico[66] de Gabriel Marín realizado en 16 hospitales con 42 embarazadas en el tercer trimestre, con infección por COVID-19, se realiza RT-PCR al recién nacido en 37/42 casos. Se repite a las 42-48 horas. De tres positivos al nacer, la toma en una segunda muestra fue negativa. Concluyen que no existe evidencia de transmisión vertical madre hijo. Los mismos autores describen posteriormente los resultados en 242 embarazadas diagnosticadas de COVID-19 entre marzo y mayo 2020, en el tercer trimestre de embarazo. No detectan transmisión a través del parto o en el primer mes de vida[67] .

Una RS[68] revisa 60 artículos con 1297 embarazadas positivas, realizan RT-PCR a 655 de los recién nacidos, entre 24 horas y 7 días postparto de los cuales 19 son positivos. Respecto a la clínica, tres presentan fiebre y el resto están asintomáticos. En placenta encuentran cuatro positivos y uno en cordón siendo estos niños RT-PCR negativa.

Una RS publicada en abril 2021[69] incluye estudios hasta septiembre de 2020, acerca del efecto del SARS-CoV-2 en embarazadas y recién nacidos. Incluyen 51 estudios con 336 recién nacidos. Quince fueron positivos en la RT-PCR nasal. Todos fueron partos por cesárea. Únicamente 5 tenían muestra de la placenta, cordón o líquido amniótico, y uno de ellos fue positivo el líquido amniótico para RT-PCR. Concluyen que en la actualidad no hay evidencia suficiente de que se produzca transmisión de la infección COVID-19 en el tercer trimestre de embarazo.

Un estudio publicado en enero 2021 en un hospital terciario[70], con 73 embarazadas y 75 recién nacidos, no encuentran ningún recién nacido con resultados de PCR positiva.

Una RS acerca de la transmisión vertical de SARS-CoV-2[71], que incluye 69 estudios, describen 54 413 embarazos con infección por SARS-CoV-2 con más de 30 840 recién nacidos. A los recién nacidos se les realizo RT PCR. Encuentran que alrededor de 800 recién nacidos fueron positivos. La recogida de muestras fue variable tras el nacimiento, no se acompaña de muestras placentarias, de cordón o líquido amniótico. La transmisión madre hijo podría ser debida a exposición ambiental, contacto madre e hijo, ingreso en hospital y contacto con otros.

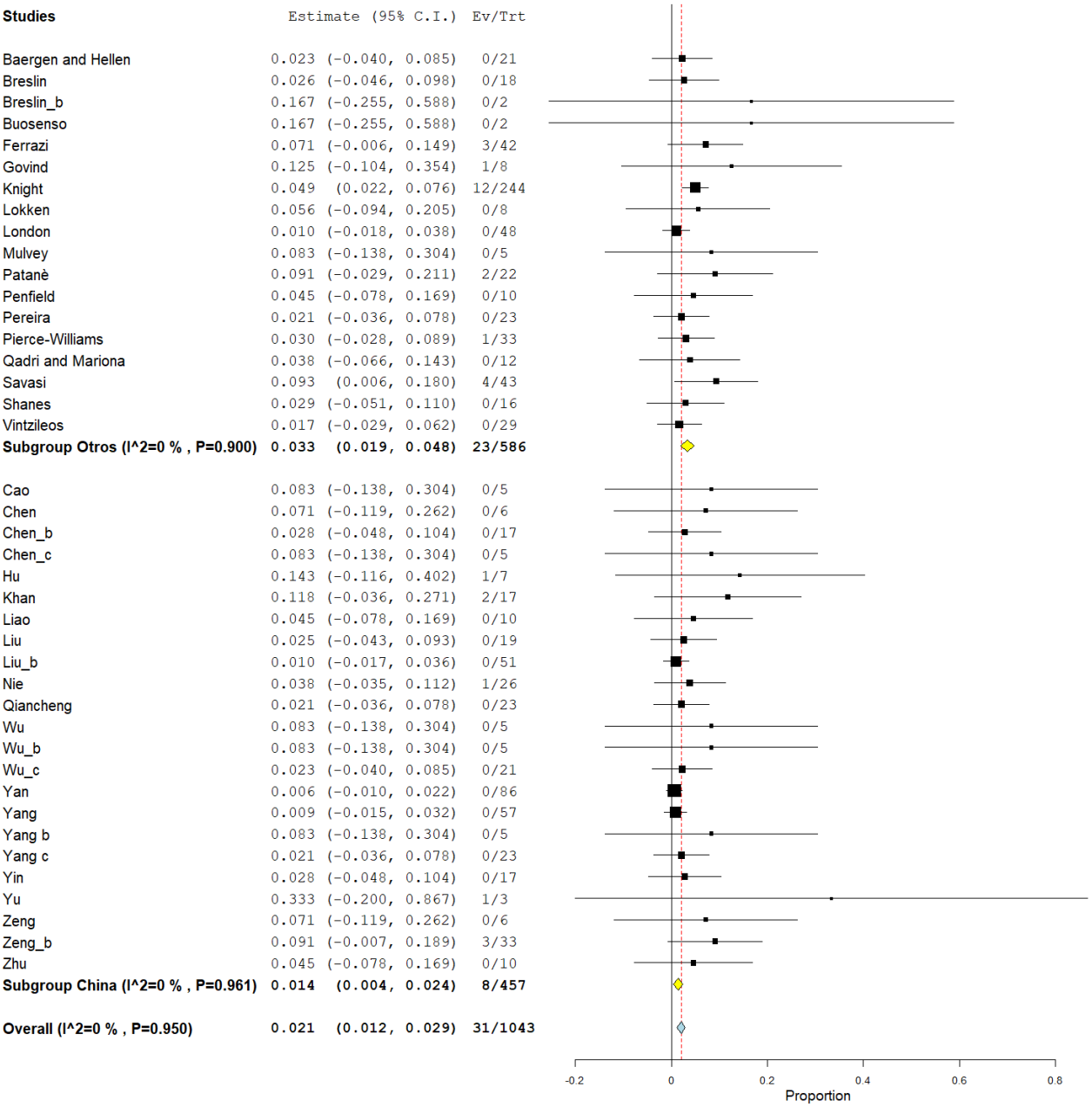
En una RS[72] se estudia el riesgo de infectarse con SARS-CoV-2 según el tipo de parto, alimentación o interacción con la madre. De los 666 recién nacidos incluidos, 28 tuvieron prueba positiva para COVID-19. No se realizaron pruebas virológicas al nacer o en las primeras 12 horas de vida.

Para conocer la proporción de recién nacidos positivos, se procedió a la revisión de las series de casos incluidas en las RS que incluyen embarazadas con infección COVID-19, en las que se describen los resultados de la realización de RT-PCR en el recién nacido, Se seleccionaron las series de casos de la RS de Kotlyar[58] y se añadieron las series de casos incluidas en estudios posteriores. De los 1043 recién nacidos fueron positivos 31 (2,1%, IC 95 [1,2 a 2,9]). En los casos procedentes de China fueron positivos 8 de 457 (1,4% [IC 95: 0,4 a 2,4]) y en el resto de los países 23 /586 (3,3% [IC 95: 1,9 a 4,8]). (Figura 5.2.1).

Posteriormente, en mayo 2021, se publica una revisión que incluye 196 estudios[73], 1922 embarazadas con COVID-19 y 1361 recién nacidos con exposición perinatal. De los 1222 neonatos con extracción de muestras para SARS-CoV-2, 61 (4%) fueron positivos en los primeros 14 días o antes del alta. Encuentran variabilidad en las prácticas de prevención, número de pruebas y localización de la toma de la muestra, lo que dificulta diferenciar la transmisión vertical y la infección postnatal.

En conjunto, los estudios encuentran que la transmisión de la infección por SARS-CoV-2 al recién nacido de madre con COVID-19 es muy baja. Existe gran heterogeneidad en los resultados de los estudios para poder conocer si la infección se produjo intraútero, intraparto o postparto.

Figura 5.2.1. Proporción de recién nacidos con RT-PCR positiva por SARS-CoV-2. Análisis global, en publicaciones en China, y publicaciones que incluyen resto de países.



De la evidencia a la recomendación

No hay pruebas de que en las mujeres con infección por SARS-CoV-2 se produzca transmisión al recién nacido. La calidad de la evidencia es baja. Las conclusiones se basan en estudios observacionales, de calidad moderada a baja. En general, existe gran heterogeneidad entre los diferentes estudios: toma de muestra en recién nacidos, momento de la toma, técnica realizada. En general, los estudios incluidos en las RS no describen cuándo han sido obtenidas las

muestras y en muchas ocasiones no se realizó estudio microbiológico. No se analiza la placenta, cordón ni líquido amniótico. No se describe el modo de aislamiento, alimentación, y alojamiento. No está descrito si los niños que fueron positivos habían sido separados de sus madres inmediatamente tras el parto, por lo que no es posible determinar si se adquirió postnatalmente.

5.2.2. En recién nacido de madre SARS-CoV-2 positiva ¿influye el tipo de parto en los resultados del recién nacido?

Al inicio de la pandemia ante la sospecha de que los recién nacidos pudiesen contagiarse, en muchas embarazadas con COVID-19 se realizó cesárea[74] Posteriormente se observó que la incidencia de infección en el recién nacido era baja y la decisión del modo de parto se tomó en función de las necesidades obstétricas.

Con el objetivo de conocer si la presencia de RT-PCR positiva en recién nacido se relaciona con el tipo de parto o con el país de publicación, se analizaron los resultados de los artículos incluidos en las RS. Se incluyeron las series de casos de los artículos de Koytlar[58] y se añadieron las series de casos de las publicaciones posteriores. Se analizó la calidad de los estudios incluidos con la escala Newcastle-Ottawa adaptada a las series de casos. (Tabla A5.2.2).

En cuanto al modo de parto, de los 30 recién nacidos positivos SARS-CoV-2 en quienes describe el modo de parto, 9 fueron por vía vaginal y 20 por cesárea. El RR fue de 1,61 (IC 95: 0,9 a 2,6).

Al comparar por país de procedencia, en los estudios publicados en China fueron positivos en parto vaginal 0/81 y en cesárea 8/389 (RR 2,7 [IC 95 1,3 a 5,3]). En el resto de los países fueron positivos 9/257 en parto vaginal y 12/263 en cesárea (RR 0,958 [IC 95 0,5 a 1,9]). (Figura 5.2.2).

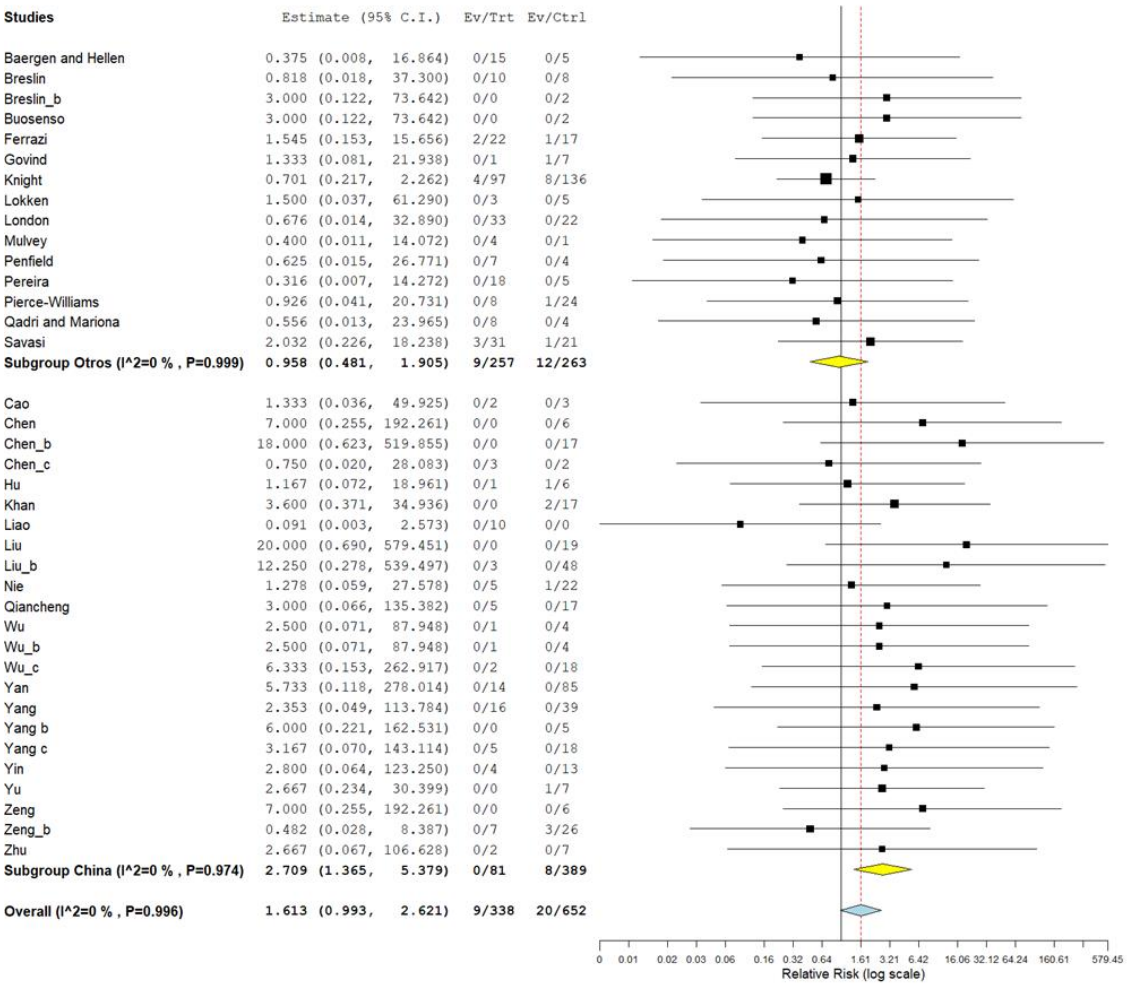
De la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia es baja. Los estudios se basan en series de casos que describen la realización de pruebas al recién nacido, habiendo gran variabilidad en el momento de realización, técnica y sin descripción de medidas de aislamiento. Se trata de estudios observacionales de calidad baja.

Se puede concluir que la decisión de realizar cesárea o parto vaginal se debe tomar en relación con la situación obstétrica y no en cuanto a la posibilidad de modificar el riesgo de transmisión.

Teniendo en cuenta el balance coste beneficio, la falta de pruebas acerca de la ventaja de realizar cesárea y la opinión de las familias, se puede establecer una recomendación fuerte a favor de que la decisión de realizar cesárea o parto vaginal se debe tomar en relación con criterios obstétricos y no en cuanto a la posibilidad de modificar el riesgo de transmisión.

Figura 5.2.2. Comparación entre recién nacidos por parto vaginal y parto por cesárea



5.2.3. El recién nacido hijo de madre SARS-CoV-2 positiva ¿puede ser alimentado con lactancia materna?

Las recomendaciones con respecto a la lactancia materna fueron inicialmente de no amamantar y separar al recién nacido de la madre. Sin embargo, posteriormente, organizaciones sanitarias, OMS, IHAN[75], AAP[76] y otras sociedades científicas han recomendado amamantar al observar que no existe riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 a través de la leche materna.

La *European Paediatric Association* (EPA/UNEPSA) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda firmemente la lactancia materna, y que se realicen los esfuerzos para que las madres puedan amamantar[77].

En cuanto a la presencia de SARS-CoV-2 en leche materna o transmisión a través del amamantamiento, en la RS de Petirroso[68] se describe el análisis de 45 muestras de leche materna, siendo negativas para la detección viral.

Con el objetivo de conocer la transmisión de SARS-CoV-2 a través de la leche materna una RS[77] revisa 340 artículos. En 37 artículos se analizan las muestras de leche, realizadas en 77 madres amamantando. De las 77 madres, fueron positivos 19 niños, mediante análisis RT-PCR. En los estudios de las muestras de leche mediante determinación de ARN de SARS-CoV-2, fueron positivas 9/84. De los niños expuestos, cuatro fueron positivos y dos negativos. Concluyen que en la actualidad no hay pruebas de que el SARS-CoV-2 se trasmita por leche materna. Los estudios incluidos no aportan información acerca del tipo de contacto materno con el recién nacido.

En una RS (Walker)[72] con 49 estudios de diferentes países y 666 recién nacidos, encontraron 28 positivos (4%). Recibieron lactancia materna 148, fórmula 56, leche extraída 5. En 460 no se describió. En el grupo de lactancia materna hubo 7/148 recién nacidos positivos (4,7%). En el grupo de alimentación con fórmula 3/56 (5,3%). Concluyen que la infección neonatal es infrecuente y no mayor si el lactante es amamantado.

En un estudio observacional prospectivo realizado en España[78], se analiza las muestras de calostro en primeras horas postparto en 7 madres con infección por COVID-19. No se identificó virus en ninguna muestra.

En un estudio de mayo 2021 realizado en 73 recién nacidos de. madres SARS-CoV-2 positivas[79], todos los recién nacidos fueron negativos. El 85% eran amamantados al alta. En el seguimiento en sus domicilios continuaron siendo negativos. Estos datos apoyan la seguridad de la leche materna.

Un estudio prospectivo multicéntrico publicado en julio 2021[80], incluye 60 madres con infección SARS-CoV-2, para el estudio de la presencia de virus en la leche materna. Todas las muestras demostraron resultados negativos para la presencia de RNA SARS-CoV-2. Encuentran anticuerpos de los tres isotipos IgA, IgM e IgG, Concluyen que la lactancia materna es segura, y destacan la importancia de la transmisión de anticuerpos.

Tras el inicio de la vacunación se han publicado estudios que analizan la presencia de anticuerpos vacunales en la leche materna. En un estudio prospectivo realizado entre 2 febrero y 4 abril 2021 se analizan las muestras de sangre y leche materna tras la segunda dosis de vacuna[81]. Incluyen 98 mujeres. El 94% recibieron la vacuna BNT162b2 m RNA COVID-19 (Pfizer-BioNTech). En las muestras de leche materna, todas las participantes tuvieron anti-SARS-CoV-2 IgG y 89% tuvieron anti-SARS-CoV-2 IgA. La concentración de anticuerpos en la leche de mujeres que amamantaron durante 24 meses fue superior que si se realizó durante periodos menores de 24 meses ($p< 0,001$).

De la evidencia a la recomendación

En los estudios encontrados no hay evidencia de la transmisión del SARS-CoV-2 a través de la leche materna ni de infección en el lactante amamantado. La calidad de la evidencia es baja, ya que hay pocos estudios que informen de las características de la leche de la madre, y tan solo

algunos que informan de los recién nacidos que lactaron de madres con infección por COVID-19.

Teniendo en cuenta el coste beneficio, la falta de pruebas acerca de la transmisión a través de la leche, la existencia de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 tras la vacunación, las ventajas para la madre y la salud del niño, y la opinión de las familias, no hay pruebas que modifiquen las recomendaciones actuales en cuanto a la conveniencia de permitir y fomentar el amamantamiento de los recién nacidos. Se puede establecer una recomendación fuerte a favor del amamantamiento.

5.2.4. ¿Qué medias preventivas deben establecerse en el periodo perinatal para prevenir la transmisión de SARS-CoV-2 al recién nacido?

Las medidas descritas en los estudios son las realizadas en el resto de los ámbitos, consistentes en higiene de manos, utilización de mascarilla y distancia social. No se han encontrado estudios que sigan una cohorte de recién nacidos y analicen el efecto de las medidas preventivas en la prevención de infecciones por SARS-CoV-2

En un estudio de cohortes[82] en hospitales de Nueva York, de 1481 partos, 116 (8%) de las mujeres fueron positivas. De los 120 neonatos ninguno resultó positivo a las 24 horas. Compartieron habitación con la madre 68 (83%). Se incluyeron 82 neonatos en el seguimiento a los 5-7días. A los 5-7 días amamantaban 64 (78%). Se repitió RT-PCR a 79 de 82 niños y fue negativa. En todos se permitió dormir con la madre en una cuna separada 1,83 metros salvo para amamantar. Al hacerlo lo hacían con lavado de manos, del pecho y con mascarilla.

Concluyen que no hay pruebas de transmisión vertical, que la transmisión perinatal es poco probable si se utiliza una higiene adecuada.

En un estudio[63] de cohortes multicéntrica describen que de 140 madres SARS-CoV-2 positivas fueron todos los recién nacidos negativos en las primeras 24 horas. Las medias preventivas fueron variables: separación inmediata de la madre 98 (66%), 39 (26%) en la misma habitación y 11 (7%) en contacto directo, con lavado de manos y mascarillas. No hay descripción en el seguimiento.

En el estudio de Walker, el tipo de alojamiento, si separado o conjunto no tuvo influencia en la positividad del niño[72].

La práctica óptima para el manejo del recién nacido y así prevenir la infección temprana por SARS-CoV-2 es de gran importancia. Para ello se está elaborando una RS Cochrane, que está en fase de protocolo[83].

De la evidencia a la recomendación

En la actualidad no hay estudios que analicen la evolución de los recién nacidos con medidas de distancia social, higiene de manos y mascarilla frente a no utilizar protección. Los estudios que utilizan estas medidas describen que no se produce transmisión perinatal en el recién nacido. La

calidad de los estudios es muy baja al tratarse de series de casos, o estudios de cohortes sin comparación, y sin diseño orientado a estudiar el desenlace.

Teniendo en cuenta el coste beneficio, la falta de pruebas acerca de la ventaja y seguridad de no realizar medidas preventivas y la opinión de las familias, en las madres SARS-CoV-2 positivo se puede hacer una recomendación fuerte a favor de seguir utilizando las medidas preventivas de alojamiento conjunto, lavado de manos y uso de mascarilla durante el periodo de infectividad de la madre.

5.3. Colegios

En la tabla resumen de la evidencia (Tabla A5.3.1) los primeros diez estudios incluidos analizan las repercusiones del cierre de colegios (CC) en la incidencia de la pandemia, nueve de los cuales ofrecen resultados cuantitativos. Tres de ellos[84–86] ofrecen sus resultados como casos nuevos diagnosticados o incidencia acumulada en la población general. El estudio de Banholzer[84] mide el porcentaje de disminución de casos nuevos diagnosticados en 20 países (Europa, Norteamérica y Australia) relacionado con las distintas medidas no farmacológicas (MNF) aplicadas, intentando diferenciar el efecto asociado de manera independiente a cada una de ellas. Encuentran que el CC sería responsable de una disminución del 8% (IC95: 0 a 23) mientras que otras medidas como la suspensión de eventos masivos o de actividades sociales (bares, tiendas, etc.) podrían lograr disminuciones de un 36% y un 34% respectivamente. Auger[85] por su parte calcula la disminución de la incidencia acumulada (IA) en casos/10^6 habs., tras el CC en 50 estados de EE.UU. y encuentra una disminución media del 62% de IA (IC95: 49 a 71). Este estudio utiliza datos de los meses de marzo y abril de 2020 y no tiene en cuenta el resto de MNF que se implantaron a la vez que el CC, ni la variabilidad en el número de test diagnósticos realizados en cada estado. Iwata[86] en Japón, donde el CC sólo afectó a niños y adolescentes de 6 a 18 años, calcula la disminución diaria del número de casos asociado al CC y define para ello un parámetro α, que debe ser negativo para demostrar efecto, obteniendo un valor asociado al CC de 0,08 (IC95: -0,36 a 0,65). Con estos datos concluye que el CC no tiene efecto en la disminución diaria de número de casos.

Otros tres estudios más (Zhang, Abdollahi y Kurita)[87–89] miden la disminución en el número de reproducción de la epidemia (R_0) relacionado con el CC. Zhang utilizando datos de transmisión obtenidos en Shangai y en Wuhan al principio de la pandemia, elabora un modelo teórico y calcula que el CC disminuye la R_0 en 1,5 y 1,2 puntos respectivamente, lo que supone una disminución de la tasa de ataque de la pandemia de un 40-60%. Abdollahi mide también la disminución de la tasa de ataque con un modelo de simulación basado en datos de la epidemia en Ontario (Canadá) en primavera de 2020 y obtiene como resultado que el CC por sí solo, disminuye la tasa de ataque en un 8% (IC 95: 7,2 a 9,1). Kurita estudia la situación en Japón entre enero y marzo 2020 y elabora también un modelo teórico en el que el CC disminuye la R_0 en 0,4 puntos (IC95: 0,2 a 0,7).

El estudio de Abdollahi mide también el impacto del CC en el número total de ingresos en UCI y obtiene una disminución de un 4,6% (rango intercuartílico: de 3,3 a 5,8). El de Auger añade a sus resultados la mortalidad total por COVID-19 relacionada con el CC (pero sin diferenciar ni tener en cuenta otras MNF implantadas de manera más o menos coincidente en el tiempo) y obtiene una disminución del 58% (IC95 de 46 a 68) con datos de marzo y abril de 2020 en EE. UU.

El estudio de Stage[90] presenta la variación de la tasa de crecimiento de la epidemia en Alemania, Dinamarca, Suecia y Noruega en relación con el cierre y la reapertura (a finales de primavera) de los colegios en estos países. Utiliza indicadores distintos en cada zona, en función de la disponibilidad de estos y de la incidencia en cada zona (tasa de aumento de casos, tasa instantánea de crecimiento del número de casos u hospitalizaciones). No ofrece datos agrupados, sino que los presenta de manera desagregada, por país o incluso por regiones (Alemania). Concluye que en países con baja transmisión comunitaria de COVID-19, el regreso a clase no parece incrementar la transmisión, mientras que el regreso a clase de estudiantes mayores, en países con altos niveles de transmisión comunitaria, parece aumentar la transmisión entre estudiantes, pero no así entre los trabajadores de los centros educativos.

Por último, los estudios de PHAS[91] y el de Yoon[92] ofrecen datos sobre la influencia del CC en los casos pediátricos de la COVID-19. El informe de la PHAS compara los datos de Finlandia, donde se procedió al CC de todos los niveles, con los de Suecia, donde las escuelas de primaria y las guarderías permanecieron abiertas. En Finlandia, los casos pediátricos a mediados de junio suponían un 8,2% del total, siendo la IA en Finlandia en esas fechas de 129 casos/10^6 habs. y en Suecia un 2,1% del total con una IA de 508 casos/10^6 habs. Además, el cierre y la reapertura de los colegios en Finlandia no produjeron ningún impacto en el número de casos pediátricos. En Suecia por otra parte, no se detectó que el riesgo de COVID-19 en los profesores de primaria y guardería fuera mayor que en otras profesiones:

- Maestros de guarderías, comparados con otras profesiones, RR: 0,9 (IC95: 0,7 a 1,1)
- Maestros de primaria, comparados con otras profesiones, RR: 1,1 (IC95: 0,9 a 1,3)
- Maestros de secundaria, comparados con otras profesiones, RR: 0,7 (IC95: 0,5 a 1,0)

Yoon[92] en Corea, estudia el porcentaje de casos pediátricos sobre el total de casos de COVID-19 antes de la reapertura de los colegios (7%) y a los 52 días de la misma (7,1%), sin encontrar diferencias.

El estudio del European Centre for Disease Prevention and Control[93] de agosto de 2020, es una revisión narrativa de informes de países europeos y Reino Unido que concluye que en los países donde se reabrieron las escuelas no se observó en general, un incremento de casos. Se debe tener en cuenta que, en prácticamente todos los países se implementaron otras medidas de prevención, que hacen difícil conocer el verdadero impacto de la apertura o cierre de las escuelas.

Los estudios individuales más interesantes incluidos en la revisión actualizada a enero de 2021 del National Collaborating Centre for Methods and Tools de Canadá[94] se incluyen también en la Tabla A5.3.1. Dos nuevos estudios[95,96] estiman el impacto de la transmisión comunitaria en la probabilidad de aparición de casos y brotes en colegios y guarderías; en Inglaterra, por cada aumento de 5/10^6 casos, el RR de un brote es 1,73 (IC95: 1,28 a 2,30). En Austria, cuando las tasas comunitarias se duplicaron, el RR de un caso identificado en la escuela primaria es 1,66 (IC95: 1,38 a 1,99). Otros estudios[97–99] presentan muestreos aleatorios de colegios y estudiantes para identificar casos asintomáticos. La mayoría informa de muy pocos casos detectados. Esto mismo ocurre cuando se explora la prevalencia de infección activa o de seroprevalencia en colegios tras un caso identificado en la misma, el número de casos secundarios identificados fue bajo, aunque la variabilidad en las tasas de respuesta influye en el sesgo de los resultados. Un estudio aporta datos sobre las hospitalizaciones antes y después de la reapertura de colegios (Harris)[100], este estudio no observó diferencias en las tasas de hospitalización en áreas con y sin educación presencial; sin embargo, los hallazgos no fueron concluyentes en las zonas en las que las tasas de hospitalización eran muy altas (> 44 por 100 000). Otros estudios comparan zonas en las que los colegios se reanudaron de forma presencial o no, en el mismo período de tiempo; Miron[101] encontró tasas más altas de incidencia en las zonas que reanudaron las clases presenciales, pero el estudio no tuvo en cuenta las demás políticas de distanciamiento social aplicadas. El estudio de Peaper[102] de diciembre de 2020, no encuentra aumento de la incidencia de la pandemia tras la reapertura de los colegios, pero sí informa de una mayor tasa de casos en los grupos de edad mayores (escuela secundaria y ciclos superiores). Por último, un estudio de Suecia[103] vuelve a confirmar que el riesgo para los profesores de prescolar y primaria de COVID-19 grave, es menor que en otras profesiones, excluyendo de la comparación a los sanitarios y ajustando por edad.

Algunos de los estudios publicados durante 2021[104] van recogiendo datos sobre la eficacia de las medidas de prevención adoptadas en los colegios, concluyendo que las medidas implantadas en general minimizan la difusión del virus y que con ellas la escuela sería un sitio seguro para los niños sin actuar como amplificador de la extensión del SARS-CoV-2. Una revisión sistemática con metanálisis publicada en julio de 2021[105] , recoge estudios de contactos y poblacionales sobre transmisión del virus en menores de 19 años en hogares y colegios. Incluyen exclusivamente estudios con bajo riesgo de sesgo. No encuentran diferencias en la transmisión entre menores de 19 años y adultos en el ámbito familiar, pero en la escuela, la tasa de ataque secundario fue marcadamente menor (14 veces) que en los hogares. Encuentran también que la prevalencia de infección escolar está asociada a la incidencia comunitaria, apoyando la hipótesis de que la infección en el ámbito educativo refleja la incidencia en la comunidad. Resultados similares presenta la RS con MA de Martinoli[106] publicada en septiembre, que incluye una muestra muy amplia de estudios en la que estudia la infectividad y susceptibilidad al SARS-CoV-2 en el ámbito escolar y concluye que la propagación del virus en los colegios es limitada y la transmisión de niños a adultos escasa. Cuando el caso índice fue un joven, la propagación del virus fue un 74% menos probable que cuando fue un adulto y los niños fueron un 43% menos

susceptibles que los adultos a adquirir la infección. A esta misma conclusión llega una RS[107] que incluye estudios entre enero 2020 y enero 2021 que analizan la transmisión entre los alumnos y personal de cualquier ámbito educativo, desde las guarderías a las escuelas secundarias y en campamentos de verano y la influencia en la pandemia de la reapertura escolar.

Otra revisión publicada en agosto de 2021 incluye estudios observacionales[108] que estudian el efecto del CC y su reapertura desde las guarderías hasta las escuelas primarias y secundarias. Miden tasas de infección, ingresos hospitalarios y mortalidad, concluyendo que los estudios sobre CC presentan tanta heterogeneidad que no permiten llegar a conclusiones, mientras que en los cuatro estudios que analizan la reapertura de los colegios, tres de ellos, de bajo riesgo de sesgo, no encuentran aumentos en la transmisión. Incluso en áreas de elevada incidencia comunitaria[109], si las medidas preventivas se aplican de forma adecuada, se identifican pocos casos en estudiantes y trabajadores de escuelas de niños menores de 15 años y tampoco se encuentra transmisión entre trabajadores de los centros, entre otros estudiantes o sus contactos familiares. El estudio de Perramon[110] sobre los datos de la Agencia Catalana de Calidad y Evaluación Sanitarias, que incluye más de 7 millones de pruebas diagnósticas, encuentra que la incidencia relativa de SARS-CoV-2 para menores de 18 años fue levemente menor que para la población general y aumentó con la edad de los niños. Además, la positividad del SARS-CoV-2 en los niños (5,7%) fue menor que en los adultos (7,2%), especialmente fuera de los períodos de vacaciones, cuando los niños asistían a la escuela (4,9%). En sentido opuesto, otros estudios[111] en los que se combinan datos de contactos sociales basados en encuestas con estimaciones matemáticas de la susceptibilidad e infectividad de los niños comparados con los adultos, para estimar el efecto de la reapertura de los colegios sobre la pandemia, encuentran efectos negativos con un incremento previsto del número de reproducción de la pandemia de hasta 1-1,5 puntos.

De la evidencia a la recomendación

En general podemos concluir que existe evidencia de baja calidad, principalmente obtenida de estudios transversales y de prevalencia, que indica que, los colegios no son una fuente importante de contagios y que no existe certeza de que su cierre disminuya la incidencia de la pandemia en la población general o afecte de forma importante al porcentaje de casos graves (que requieren ingreso en UCI) ni a la mortalidad global por la COVID-19. Los estudios que sugerían un efecto beneficioso del cierre de colegios fueron los modelos matemáticos o simulaciones publicados en los primeros meses de la pandemia, que basaban sus predicciones en los datos basados en el comportamiento de virus gripales u otros coronavirus. La baja certeza de todos estos estudios iniciales está también relacionada con la dificultad de aislar el efecto del CC con los de todas las demás medidas no farmacológicas de higiene y distanciamiento social que se tomaron de forma más o menos simultánea en casi todos los países. En los primeros meses se asoció además un confinamiento total o casi total en muchos de ellos, por lo que las drásticas bajadas de incidencia o de mortalidad que describen algunos estudios[53] deben analizarse con precaución y situarse en este contexto.

Respecto a los estudios sobre los efectos de la reapertura de los centros educativos, es importante destacar que la mayoría de ellos, se han hecho en colegios y guarderías en los que se han implantado en mayor o menor grado las medidas de higiene y distanciamiento social (higiene de manos, mascarillas, ventilación, aumento de la separación entre alumnos, etc.) que recomiendan las autoridades sanitarias. Casi todos los sistemas educativos han establecido, además, tras la reapertura de los colegios, sistemas de detección y seguimiento con aislamiento inmediato de enfermos o sospechosos de serlo y de sus contactos estrechos.

Algunos de los últimos estudios diferencian los resultados en función del nivel de transmisión comunitaria del virus, de modo que podría ocurrir que, en situaciones de muy elevada tasa de incidencia en la población general, las recomendaciones sobre la enseñanza presencial debieran ser revisadas en el sentido de valorar la conveniencia de su suspensión temporal. No obstante, algunos de los estudios más recientes no apoyan estas conclusiones y tienden a concluir que la mayor incidencia entre escolares en situaciones de alta tasa de transmisión es reflejo de la incidencia de la COVID-19 en esa comunidad más que factor amplificador de la incidencia.

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha basan sus conclusiones es estudios terminados antes del segundo semestre de 2021, lo cual excluye la influencia de algunas de las nuevas variantes del virus en la trasmisión de la infección en niños y jóvenes. Los autores recomiendan que se reevalúe cualquiera de las conclusiones, a la vista de los posibles nuevos datos que puedan ir apareciendo en los próximos meses como consecuencia de la irrupción de estas nuevas variantes.

En cualquier caso, como en cualquier otra decisión de salud pública habrá que tener en cuenta a la hora de hacer recomendaciones, las consecuencias negativas desde el punto de vista laboral y económico que, para toda la sociedad, lleva consigo el cierre de los colegios y guarderías. Además, en los primeros estudios sobre el tema se constató que, si los padres son trabajadores sanitarios, las repercusiones podrían afectar a la mortalidad por COVID-19[112,113] al dificultar la asistencia al trabajo de los padres en situaciones de escasez de personal sanitario disponible. Por otra parte, si los padres deben trabajar y los abuelos deben convertirse en los principales cuidadores de los niños, el riesgo en ellos, ya de por sí los más gravemente afectados, puede multiplicarse, y así sucedió en Italia en las primeras dos semanas de pandemia, cuando se decidió el CC, sin que se suspendieran otras actividades laborales[114].

Además, el CC puede profundizar las inequidades sociales, económicas y de salud, particularmente en países o grupos sociales con menor nivel de renta. La educación online, planificada por muchos países para reemplazar la enseñanza presencial, puede ser difícil de implementar de manera general, incluso en algunos países industrializados. El estudio de Hammerstein[115] publicado recientemente, demuestra efectos negativos en el rendimiento escolar de los estudiantes de primaria y secundaria sometidos a enseñanza remota, siendo estos efecto más importantes en los niños más pequeños y de familias más desfavorecidas. Esto implica la exclusión de un gran número de niños, no solo del aprendizaje académico, sino de muchas otras formas de socialización con compañeros y amigos e incluso del acceso a alimentos, al privarles

del comedor escolar[116]. Una revisión sistemática[117] de trabajos publicados entre enero y septiembre de 2020 demuestra que uno de los principales problemas del CC es la pérdida del acceso a los recursos relacionados con la escuela sobre todo en niños con discapacidad y procedentes de ambientes precarios económicamente. Entre los efectos indeseables que se han asociado al confinamiento de los niños en casa, destacan situaciones tan graves como el aumento de la violencia doméstica contra ellos[118–120], incremento de problemas de salud mental, sobre todo cuadros ansiosos y depresivos[121], un mayor riesgo de accidentes domésticos[122], aumento de las cifras de obesidad infantil[123] e incremento preocupante del uso y dependencia de pantallas. En la revisión de Busa[124] se encuentran estudios que informan de hasta un 64,3% de niños menores de 6 años con problemas de conducta y hasta un 72% entre 6 y 18 años. La presentación de irritabilidad, inquietud y ansiedad de separación es más importante en los menores de 6 años, mientras que los mayores tienden a tener síntomas de somatización de tipo respiración entrecortada o dificultad para conciliar el sueño. Estudios hechos en Hubei, provincia donde se originó la pandemia muestran que hasta un 22% de los niños presentan síntomas depresivos[125]. Respecto a los efectos más negativos relacionados con la no asistencia al colegio en los países más pobres, en un estudio realizado en Zimbaue[126] se confirma tras el cierre de los colegios de marzo a octubre de 2020, hasta 415 niñas no volvieron a las clases por encontrarse embarazadas o haber contraído matrimonio de forma precoz. El estudio remarca además que en estos países la gran mayoría de los niños no tienen acceso a enseñanza online.

Un estudio de cohortes realizado en Alemania[127] sobre las modificaciones del tiempo frente a pantallas y la actividad física antes, durante y posteriormente a la pandemia concluye que la mayoría de los niños alemanes han disminuido su actividad física y han aumentado el tiempo que pasan frentes a pantallas y estos cambios aún persisten tras el final del confinamiento.

Por último, otras dos RS[128,129] confirman un aumento de la prevalencia de ansiedad (entre un 19 y un 64% según los estudios) y de depresión (entre un 22,3 y un 43,7%) entre adolescentes y unas cifras similares en niños de 5 a 12 años. La revisión de Vinner[129] incluye 72 estudios en 20 países distintos, sobre salud mental que demuestran que el cierre de los colegios se ha asociado con efectos negativos considerables sobre la salud y el bienestar de los niños y jóvenes. De momento los datos disponibles incluyen sólo efectos a corto plazo, pero a plazo más largo es probable que estos daños empeoren si se siguen produciendo estos cierres, sobre todo entre los grupos más vulnerables.

Todos estos efectos negativos explican por qué, la mayoría de las asociaciones pediátricas apoyan que las ventajas potenciales del cierre de escuelas, si las hay, deben equilibrarse siempre con los efectos secundarios adversos.

Así pues, consideramos que, puesto que no se han encontrado evidencias consistentes y de alta calidad que aconsejen el cierre de los colegios y guarderías y existen cada vez más pruebas de los perjuicios que dicha medida acarrearía, siguiendo el sistema GRADE de formulación de recomendaciones en salud, la recomendación de cerrar los colegios sería **débil en contra** y siempre recalcando que los centros educativos para todas las franjas de edad deben mantener

una adecuada implantación y cumplimiento de todas las medidas de higiene, distanciamiento social y detección precoz de casos y contactos.

Bibliografía

1. España. Orden SND/422/2020, de 19 de mayo, por la que se regulan las condiciones para el uso obligatorio de mascarilla durante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado, 20 de mayo de 2020, núm. 142, pp. 33600, Disponible en: https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2020-5142 (Consultado 20 diciembre 2020).
2. España. Real Decreto-ley 13/2021, por el que se modifican la Ley 2/2021, de 29 de marzo, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, y el Real Decreto-ley 26/2020. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2021-10585 (Consultado 25 junio 2021).
3. España. Real Decreto-ley 30/2021, de 23 de diciembre, por el que se adoptan medidas urgentes de prevención y contención para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19. Boletín Oficial del Estado, 23 de diciembre de 2021, núm. 307, pp., Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/rdl/2021/12/23/30 (Consultado 10 enero 2022).
4. Wordl Health Organization. World Health Organization. (2020). Mask use in the context of COVID-19: interim guidance, 1 December 2020. World Health Organization. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/337199. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2020.
5. España. Orden SND/354/2020, de 19 de abril, por la que se establecen medidas excepcionales para garantizar el acceso de la población a los productos de uso recomendados como medidas higiénicas para la prevención de contagios por el COVID-19. «BOE» núm. 10, Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/o/2020/04/19/snd354 (Consultado 25 junio 2020).
6. España. Orden CSM/115/2021, de 11 de febrero, por la que se establecen los requisitos de información y comercialización de mascarillas higiénicas. Boletín Oficial del Estado, 12 febrero 2021, núm 37, pp.15937 a 15949., Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2021-2046 (Consultado 19 marzo 2021).
7. Ministerio de Industria, Comercio y Turismo. COVID-19. Mascarillas quirúrgicas. Mascarillas tipo producto sanitario como legalizarlas; también llamadas quirúrgicas, Disponible en: https://www.mincotur.gob.es/es-es/COVID-19/industria/GuiaFabricacionEpis/Mascarillas Quirurgicas/mascarillas-quirurgicas-producto-sanitario-como-legalizarlas-MS-v4.pdf (Consultado 20 febrero 2021).
8. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo de trabajo de productos sanitarios. Información básica relativa a las mascarillas filtrantes y quirúrgicas, Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/documentos/COVID-19_Identificacin_mascarillas_GPS_v2.pdf (Consultado 20 febrero 2021).
9. Canini L, Andréoletti L, Ferrari P, D'Angelo R, Blanchon T, Lemaitre M, et al. Surgical Mask to Prevent Influenza Transmission in Households: A Cluster Randomized Trial. *PLoS One* 2010; 5: e13998.
10. Cowling BJ, Fung RO, Cheng CK, Fang VJ, Chan KH, Seto WH, Yung R, Chiu B, Lee P, Uyeki TM, Houck PM, Peiris JS LG. Preliminary findings of a randomized trial of non-pharmaceutical interventions to prevent influenza transmission in households. *PLoS One* 2008; 3: 5:e2101.
11. Suess T, Remschmidt C, Schink SB, Schweiger B, Nitsche A, Schroeder K, et al. The role of facemasks and hand hygiene in the prevention of influenza transmission in households: Results from a cluster randomised trial; Berlin, Germany, 2009-2011. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 26.
12. Lau JTF, Lau M, Kim JH, Wong E, Tsui HY, Tsang T, et al. Probable Secondary Infections in Households of SARS Patients in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 235–43.
13. Tuan PA, Horby P, Dinh PN, Mai LTQ, Zambon M, Shah J, et al. SARS transmission in Vietnam outside of the health-care setting. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 392–401.

14. Bundgaard H, Bundgaard JS, Raaschou-Pedersen DET, von Buchwald C, Todsen T, Norsk JB et al. Effectiveness of Adding a Mask Recommendation to Other Public Health Measures to Prevent SARS-CoV-2 Infection in Danish Mask Wearers : A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2020; M20-6817.

15. Abaluck J, Kwong LH, Styczynski A, Haque A, Kabir MA, Bates-Jefferys E, et al. Impact of community masking on COVID-19: A cluster-randomized trial in Bangladesh. *Science* 2022; 375(6577): eabi9069.

16. Hong LX, Lin A, He ZB, Zhao HH, Zhang JG, Zhang C, et al. Mask wearing in pre-symptomatic patients prevents SARS-CoV-2 transmission: An epidemiological analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 36: 101803.

17. Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Heal* 2020; 5: e002794.

18. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, Perkins KM, Resseger H, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient — Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 472–76.

19. Burke RM, Balter S, Barnes E, Barry V, Bartlett K, Beer KD, et al. Enhanced contact investigations for nine early travel-related cases of SARS-CoV-2 in the United States. *PLoS One* 2020; 15: e0238342.

20. Wang X, Pan Z, Cheng Z. Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use. *J Hosp Infect* 2020; 105: 104–5.

21. Wang Q, Huang X, Bai Y, Wang X, Wang H, Hu X, et al. Epidemiological characteristics of COVID-19 in medical staff members of neurosurgery departments in Hubei province: A multicentre descriptive study. *MedRxiv 2020042020064899*, Disponible en: https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20064899.

22. Doung-Ngern P, Suphanchaimat R, Panjangampatthana A, Janekrongtham C, Ruampoom D, Daochaeng N, et al. Case-Control Study of Use of Personal Protective Measures and Risk for SARS-CoV 2 Infection, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 2607–16.

23. Li A, Slezak J, Maldonado AM, Concepcion J, Maier CV, Rieg G. SARS-CoV-2 Positivity and Mask Utilization Among Health Care Workers. *JAMA Netw Open*; 4. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.14325.

24. Jefferson T, Actualización Cochrane. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Part 1 - Face masks, eye protection and person distancing: systematic review and meta-analysi s. *Cochrane Database Syst Rev*; 2020 Nov 2: 11:CD006207.

25. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020; 395: 1973–87.

26. Aiello AE, Perez V, Coulborn RM, Davis BM, Uddin M, Monto AS. Facemasks, hand hygiene, and influenza among young adults: A randomized intervention trial. *PLoS One* 2012; 7: e29744.

27. Barasheed O, Almasri N, Badahdah A-M, Heron L, Taylor J, McPhee K, et al. Pilot Randomised Controlled Trial to Test Effectiveness of Facemasks in Preventing Influenza-like Illness Transmission among Australian Hajj Pilgrims in 2011. *Infect Disord - Drug Targets* 2014; 14: 110–6.

28. Jacobs JL, Ohde S, Takahashi O, Tokuda Y, Omata F FT. Use of surgical face masks to reduce the incidence of the common cold among health care workers in Japan: a randomized controlled trial. *Am J Infect Control*; 37.

29. MacIntyre CR, Cauchemez S, Dwyer DE, Seale H, Cheung P, Browne G, et al. Face mask use and control of respiratory virus transmission in households. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 233–41.

30. MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, Hien NT, Nga PT, Chughtai AA, et al. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. *BMJ Open* 2015; 5: e006577.

31. MacIntyre CR, Zhang Y, Chughtai AA, Seale H, Zhang D, Chu Y, et al. Cluster randomised controlled trial to examine medical mask use as source control for people with respiratory illness. *BMJ Open* 2016; 6: e012330.

32. Liu W, Tang F, Fang L-Q, de Vlas SJ, Ma H-J, Zhou J-P, et al. Risk factors for SARS infection among hospital healthcare workers in Beijing: a case control study. *Trop Med Int Heal* 2009; 14: 52–9.

33. Pei LY, Gao ZC, Yang Z, Wei DG, Wang SX, Ji JM et al. Investigation of the influencing factors on severe acute respiratory syndrome among health care workers. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 38: 271–5.

34. Yin WW, Gao LD, Lin WS, Gao LD, Lin WS, Du L et al. Effectiveness of personal protective measures in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004; 25: 18–22.

35. Li A, Slezak J, Maldonado AM, Concepcion J, Maier CV, Rieg G. SARS-CoV-2 Positivity and Mask Utilization Among Health Care Workers. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2114325.

36. Scales DC, Green K, Chan AK, Poutanen SM, Foster D, Nowak K, et al. Illness in intensive care staff after brief exposure to severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1205–1210.

37. Park JY, Kim BJ, Chung KH HY. Factors associated with transmission of Middle East respiratory syndrome among Korean healthcare workers: infection control via extended healthcare contact management in a secondary outbreak hospital. *Respirology*; 21:89.

38. Kim CJ, Choi WS, Jung Y, Kiem S, Seol HY, Woo HJ, et al. Surveillance of the Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus (CoV) infection in healthcare workers after contact with confirmed MERS patients: incidence and risk factors of MERS-CoV seropositivity. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 880–6.

39. Nishiura H, Kuratsuji T, Quy T, Phi NC, Van Ban V, Ha LE, Long HT, Yanai H, Keicho N, Kirikae T, Sasazuki T, Anderson RMNishiura H, Kuratsuji T, Quy T, Phi NC, Van Ban V, Ha LE, Long HT, Yanai H, Keicho N, Kirikae T, Sasazuki T AR. Rapid awareness and transmission of severe acute respiratory syndrome in Hanoi French Hospital, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 17–25.

40. Nishiyama A, Wakasugi N, Kirikae T, Quy T, Ha LD, Ban V Van, et al. Risk factors for SARS infection within hospitals in Hanoi, Vietnam. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 388–90.

41. Reynolds MG, Bach HA, Vu HT, Montgomery JM, Bausch DG, Shah JJ, et al. Factors associated with nosocomial SARS-CoV transmission among healthcare workers in Hanoi, Vietnam, 2003. *BMC Public Health* 2006; 6: 207.

42. Loeb M, McGeer A, Henry B, Ofner M, Rose D, Hlywka T, et al. SARS among Critical Care Nurses, Toronto. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 251–5.

43. Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, Ng TK, Ho M, Ho LM PJA of ES group of HA. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: 1519–20.

44. Alraddadi BM, Al-Salmi HS, Jacobs-Slifka K, Slayton RB, Estivariz CF, Geller AI, et al. Risk factors for middle east respiratory syndrome Coronavirus infection among healthcare personnel. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1915–20.

45. Ho KY, Singh KS, Habib AG, Ong BK, Lim TK, Ooi EE, et al. Mild Illness Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection: Lessons from a Prospective Seroepidemiologic Study of Health-Care Workers in a Teaching Hospital in Singapore. *J Infect Dis* 2004; 189: 642–7.

46. Teleman MD, Boudville IC, Heng BH, Zhu D, Leo YS. Factors associated with transmission of severe acute respiratory syndrome among health-care workers in Singapore. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 797–803.

47. Wilder-Smith A, Teleman MD, Heng BH, Earnest A, Ling AE, Leo YS. Asymptomatic SARS coronavirus infection among healthcare workers, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1142–5.

48. Ki HK, Han SK, Son JS, Park SO. Risk of transmission via medical employees and importance of routine infection-prevention policy in a nosocomial outbreak of Middle East respiratory syndrome (MERS): a descriptive analysis from a tertiary care hospital in South Korea. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 190.

49. Kim T, Jung J, Kim SM, Seo DW, Lee YS, Kim WY, et al. Transmission among healthcare worker contacts with a Middle East respiratory syndrome patient in a single Korean centre. *Clinical Microbiology and Infection* 2016; 22: e11–e13.

50. Wu J, Xu F, Zhou W, Feikin DR, Lin CY, He X, et al. Risk Factors for SARS among Persons without Known Contact with SARS Patients, Beijing, China. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 210–6.

51. Bakhit M, Krzyzaniak N, Scott AM, Clark J, Glasziou P, Del Mar C. Downsides of face masks and possible mitigation strategies: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021; 11: e044364.

52. Chughtai AA KW. Use of personal protective equipment to protect against respiratory infections in Pakistan: A systematic review. J Infect Public Health. *J Infect Public Heal* 2019; 522–7.

53. MacIntyre CR, Wang Q, Cauchemez S, Seale H, Dwyer DE, Yang P, et al. A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers. *Influenza Other Respi Viruses* 2011; 5: 170–9.

54. Documento técnico. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. Version 17 junio 2020., Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf (Consultado 15 febrero 2021).

55. Nacimiento y lactancia materna ante la pandemia de Coronaviurs COVID-19. Recomendaciones IHAN para profesionales ante la pandemia por SARS-COV-2, Disponible en: https://www.ihan.es/wp-content/uploads/SARS-CoV-2_y_LM-RECOMENDACIONES-IHAN-v02_04_2020FP-.pdf.

56. Barrero-Castillero A, Beam KS, Bernardini LB, Cordova Ramos EG, Davenport PE, Duncan AR, et al. COVID-19: neonatal-perinatal perspectives. *J Perinatol* 2020; 41: 940–51.

57. American Academy of Pediatrics. FAQs: Management of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed COVID-19, Disponible en: https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/ (Consultado 1 marzo 2021).

58. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 224: 35–53.

59. Dhir SK, Kumar J, Meena J, Kumar P. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Neonates: A Systematic Review. *J Trop Pediatr* 2021; 67: fmaa059.

60. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 15–27.

61. Ashraf MA, Keshavarz P, Hosseinpour P, Erfani A, Roshanshad A, Pourdast A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of pregnancy and the possibility of vertical transmission. *J Reprod Infertil* 2020; 21: 157–68.

62. Akhtar H, Patel C, Abuelgasim E, Harky A. COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection in Pregnancy: A Systematic Review. *Gynecol Obstet Invest* 2020; 1–12.

63. Verma S, Bradshaw C, Freda Auyeung N, Lumba R, Farkas JS, Sweeney NB, et al.

Outcomes of Maternal-Newborn Dyads After Maternal SARS-CoV-2. *Pediatrics* 2020; 146: e2020005637.

64. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252: 490–501.

65. Matar R, Alrahmani L, Monzer N, Debiane LG, Berbari E, Fares J, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2020; 72: 521–33.

66. Marín-Gabriel MA, Cuadrado I, Álvarez-Fernández B, González-Carrasco E, Alonso-Díaz C, Llana-Martín I, et al. Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2020; 109: 2302–08.

67. Marín-Gabriel M, Reyne-Vergeli M, Caserío-Carbonero S, Sole L, Carrizosa-Molina L, Rivero Calle I, et al. Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes With COVID-19: A Multicenter Study of 242 Pregnancies and Their 248 Infant Newborns During Their First Month of Life. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: E393–E397.

68. Pettirosso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2020; 60: 640–59.

69. Tolu LB, Ezeh A, Feyissa GT. Vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A scoping review. *PLoS One* 2021; 16: 1–12.

70. Solís García G, Gutiérrez Vélez A, Pescador Chamorro I, Zamora Flores E, Vigil Vázquez S, Rodríguez Corrales E et al. Epidemiology, management and risk of SARS-CoV-2 transmission in a cohort of newborns born to mothers diagnosed with COVID-19 infection. *An Pediatr (Engl Ed)* 2021; 94: 173–8.

71. Musa SS, Bello UM, Zhao S, Abdullahi ZU, Lawan MA. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Viruses* 2021; 13: 1–20.

72. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2020; 127: 1324–36.

73. Mark EG, McAleese S, Golden WC, Gilmore MM, Sick-Samuels A, Curless MS, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy and outcomes among pregnant women and neonates: A literature review. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40: 473–8.

74. Api O, Sen C, Debska M, Saccone G, D'Antonio F, Volpe N, et al. Clinical management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: recommendations of WAPM-World Association of Perinatal Medicine. *J Perinat Med* 2020; 48: 857–66.

75. Breastfeeding Guidance Post Hospital Discharge for Mothers or Infants with Suspected or Confirmed SARS-Co V-2 Infection, Disponible en: https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/breastfeeding-guidance-post-hospital-discharge/ (Consultado 9 marzo 2021).

76. Williams J, Namazova-Baranova L, Weber M, Vural M, Mestrovic J, Carrasco-Sanz A, et al. The Importance of Continuing Breastfeeding during Coronavirus Disease-2019: In Support of the World Health Organization Statement on Breastfeeding during the Pandemic. *J Pediatr* 2020; 223: 234–36.

77. Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Garcia-Casal MN, Rogers L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Ann N Y Acad Sci* 2021; 1484: 32–54.

78. Marín-Gabriel MÁ, Malalana-Martínez AM, Marín-Martínez ME, Anel-Pedroche J. Negative Transmission of SARS-CoV-2 to Hand-Expressed Colostrum from SARS-CoV-2-Positive Mothers. *Breastfeed Med* 2020; 15: 492–4.

79. Shlomai NO, Kasirer Y, Strauss T, Smolkin T, Marom R, Shinwell ES, et al. Neonatal

SARS-CoV-2 infections in breastfeeding mothers. *Pediatrics* 2021; 147: e2020010918.

80. Bäuerl C, Randazzo W, Sánchez G, Selma-Royo M, García Verdevio E, Martínez L, et al. SARS-CoV-2 RNA and antibody detection in breast milk from a prospective multicentre study in Spain. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2021; fetalneonatal-2021-322463.

81. DS Romero Ramírez, MM Lara Pérez, M Carretero Pérez, MI Suárez Hernández, S Martín Pulido, L Pera Villacampa, AM Fernández Vilar, M Rivero Falero, P González Carretero, B Reyes Millán, S Roper, MA García Bello DS Romero Ramírez, MM Lara Pérez, M Carretero MGB. SARS-CoV-2 Antibodies in Breast Milk After Vaccination. *Pediatrics* 2021; 148: e2021052286.

82. Salvatore CM, Han J-Y, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet child Adolesc Heal* 2020; 4: 721–27.

83. Chan CS, Kong JY, Babata KL, Mazzarella K, Adhikari EH, Yeo KT, et al. Optimal delivery management for the prevention of early neonatal SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; CD013689.

84. Banholzer N, van Weenen E, Kratzwald B, Seeliger A, Tschernutter D, Bottrighi P, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions on documented cases of COVID-19. *medRxiv* 2020; 2020.04.16.20062141.

85. Auger KA, Shah SS, Richardson T, Hartley D, Hall M, Warniment A, et al. Association between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and Mortality in the US. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; 324: 859–70.

86. Iwata K, Doi A, Miyakoshi C. Was school closure effective in mitigating coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Time series analysis using Bayesian inference. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 57–61.

87. Zhang J, Litvinova M, Liang Y, Wang Y, Wang W, Zhao S, et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science (80-)* 2020; 368: 1481–86.

88. Abdollahi E, Haworth-Brockman M, Keynan Y, Langley JM, Moghadas SM. Simulating the effect of school closure during COVID-19 outbreaks in Ontario, Canada. *BMC Med* 2020; 18: 230.

89. Kurita J, Sugawara T, Ohkusa Y. Estimated effectiveness of school closure and voluntary event cancellation as COVID-19 countermeasures in Japan. *J Infect Chemother* 2020; 19–21.

90. Stage HB, Shingleton J, Ghosh S, Scarabel F, Pellis L, Finnie T. Shut and re-open: the role of schools in the spread of COVID-19 in Europe. *arXiv* 2020; 1–28.

91. Public Health Agency of Sweden. Covid-19 in schoolchildren: A comparison between Finland and Sweden. 2020; 1–15.

92. Yoon Y, Kim K-R, Park H, Kim S, Kim Y-J. Stepwise School Opening and an Impact on the Epidemiology of COVID-19 in the Children. *J Korean Med Sci* 2020; 35: e414.

93. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission. *Ecdc* 2021; 23.

94. National Collaborating Center for Methods and Tools. Living Rapid Review Update 12: What is the specific role of daycares and schools in COVID-19 transmission? Disponible en: https://www.nccmt.ca/covid-19/covid-19-rapid-evidence-service/19.

95. Ismail S, Saliba V, Lopez Bernal J, Ramsay M, Ladhani S. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 344–53.

96. Willeit P, Krause R, Lamprecht B, Berghold A, Hanson B, Stelzl E, et al. Prevalence of RT-PCR-detected SARS-CoV-2 infection at schools: First results from the Austrian School-SARS-CoV-2 Study. *Lancet Reg Heal Eur* 2021; 5: 100086.

97. Gandini S, Rainisio M, Luisa Iannuzzo M, Bellerba F, Cecconi F, Scorrano L. No evidence

of association between schools and SARS-CoV-2 second wave in Italy. *medRxiv*; 2020.12.16.20248134.

98. *COVID-19 in schools and early childhood education and care services-the Term 3 experience in NSW*. 2020. Disponible en: https://www.ncirs.org.au › default › files › 2020-10. (Consultado 29 octubre 2021)

99. Larosa E, Djuric O, Cassinadri M, Cilloni S, Bisaccia E, Vicentini M, et al. Secondary transmission of COVID-19 in preschool and school settings in northern Italy after their reopening in September 2020: a population-based study. *Eurosurveillance* 2020; 25: 2001911.

100. Harris DN, Ziedan E, Hassig S. *The Effects of School Reopenings on COVID-19 Hospitalizations*. 2021. Disponible en: https://reachcentered.org/publications/the-effects-of-school-reopenings-on-covid-19-hospitalizations. (Consultado 8 marzo 2021)

101. Miron O, Yu KH, Wilf-Miron R, Kohane I, Davidovitch N. COVID-19 infections following physical school reopening. *Arch Dis Child* 2020; archdischild-2020-321018. Epub ahead of print.

102. Peaper DR, Murdzek C, Oliveira CR, Murray TS. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Testing in Children in a Large Regional US Health System During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40: 175–81.

103. Ludvigsson JF, Engerström L, Nordenhäll C, Larsson E. Open Schools, Covid-19, and Child and Teacher Morbidity in Sweden. *N Engl J Med* 2021; 384: 669–71.

104. Villani A, Coltella L, Ranno S, Bianchi di Castelbianco F, Murru PM, Sonnino R, et al. School in Italy: a safe place for children and adolescents. *Ital J Pediatr* 2021; 47: 23.

105. Viner R, Waddington C, Mytton O, Booy R, Ladhani S, Panovska-Griffiths J, et al. Transmission of SARS-CoV-2 by Children and Young People in Households and Schools: A Meta-Analysis of Population-Based and Contact-Tracing Studies. *J Infect line ahead print* 2021; S0163-4453: 00633–2.

106. Martinoli C, Vecchia C La, Raimondi S, Bellerba F, Sasso C, Basso A, et al. SARS-CoV-2 circulation in the school setting: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*; 2021.09.03.21263088.

107. Vardavas C, Nikitara K, Mathioudakis A, Hilton-Boon M, Phalkey R, Leonardi-Bee J, et al. The role of educational settings in the transmission chain of SARS-CoV-2 in 2020: a systematic review. *medRxiv*; 2021.10.13.21264932.

108. Walsh S, Chowdhury A, Braithwaite V, Russell S, Birch JM, Ward JL, et al. Do school closures and school reopenings affect community transmission of COVID-19? A systematic review of observational studies. *medRxiv* 2021; 11: e053371.

109. Edward PR, Reyna ME, Daly MK, Hultquist JF, Muller WJ, Ozer EA, et al. Screening Students and Staff for Asymptomatic Coronavirus Disease 2019 in Chicago Schools. *J Pediatr* 2021; 239: 74-80.e1.

110. Perramon A, Soriano-Arandes A, Pino D, Lazcano U, Andres C, Catala M, et al. Schools as a Framework for COVID-19 Epidemiological Surveillance of Children in Catalonia, Spain: A Population-Based Study. *Front Pediatr* 2021; 9: 754744.

111. Munday JD, Jarvis CI, Gimma A, Wong KLM, van Zandvoort K, Liu Y, et al. Estimating the impact of reopening schools on the reproduction number of SARS-CoV-2 in England, using weekly contact survey data. *BMC Medicine* 2021; 19: 233.

112. Bayham J, Fenichel EP. Impact of school closures for COVID-19 on the US health-care workforce and net mortality: a modelling study. *Lancet Public Heal* 2020; 5: e271–e278.

113. Chin ET, Huynh BQ, Lo NC, Hastie T, Basu S. Projected geographic disparities in healthcare worker absenteeism from COVID-19 school closures and the economic feasibility of child care subsidies: A simulation study. *BMC Med* 2020; 18: 218.

114. Esposito S, Principi N. School Closure during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An Effective Intervention at the Global Level? *JAMA Pediatrics*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1892.

115. Hammerstein S, König C, Dreisörner T, Frey A. Effects of COVID-19-Related School Closures on Student Achievement-A Systematic Review. *Front Psychol* 2021; 12: 746289.

116. Borkowski A, Santiago J, Correa O, Bundy DAP, Burbano C, Hayashi C, et al. *COVID-19: Missing More Than a Classroom The impact of school closures on children's nutrition*, www.unicef-irc.org (2021, Consultado 6 febrero 2021).

117. Chaabane S, Doraiswamy S, Chaabna K, Mamtani R, Cheema S. children The Impact of COVID-19 School Closure on Child and Adolescent Health: A Rapid Systematic Review. 2021; 8: 415.

118. Sidpra J, Abomeli D, Hameed B, Baker J, Mankad K. Rise in the incidence of abusive head trauma during the COVID-19 pandemic. *Archives of Disease in Childhood*. Epub ahead of print 2 July 2020. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319872.

119. Pereda N, Díaz-Faes DA. Family violence against children in the wake of COVID-19 pandemic: a review of current perspectives and risk factors. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*; 14. Epub ahead of print 1 December 2020. DOI: 10.1186/s13034-020-00347-1.

120. COVID-19 causes disruptions to child protection services in more than 100 countries, UNICEF survey finds, Disponible en: https://www.unicef.org/press-releases/covid-19-causes-disruptions-child-protection-services-more-100-countries-unicef (Consultado 5 febrero 2021).

121. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2020; 59: 1218-1239.e3.

122. Bressan S, Gallo E, Tirelli F, Gregori D, Da Dalt L. Lockdown: more domestic accidents than COVID-19 in children. *Arch Dis Child* 2021; 106: e3–e3.

123. Kang HM, Jeong DC, Suh BK, Ahn MB. The Impact of the Coronavirus Disease-2019 Pandemic on Childhood Obesity and Vitamin D Status. *J Korean Med Sci* 2021; 36: 1–11.

124. Busa F, Bardanzellu F, Pintus MC, Fanos V, Marcialis MA. COVID-19 and school: To open or not to open, that is the question: To first review on current knowledge. *Pediatr Rep* 2021; 13: 257–78.

125. Xie X, Xue Q, Zhou Y, Zhu K, Liu Q, Zhang J, et al. Mental Health Status Among Children in Home Confinement During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in Hubei Province, China. *JAMA Pediatr* 2020; 174: 898–900.

126. Dzinamarira T, Musuka G. The paradox of re-opening schools in Zimbabwe in the COVID-19 era. *Public Heal Pract* 2021; 2: 100070.

127. Ten Velde G, Lubrecht J, Arayess L, Van Loo C, Marijn Hesselink |, Reijnders D, et al. Physical activity behaviour and screen time in Dutch children during the COVID-19 pandemic: Pre-, during-and post-school closures. *Pediatr Obes* 2021; 16: e12779.

128. Minozzi S, Saulle R, Amato L, Davoli M. Impatto del distanziamento sociale per covid-19 sul benessere psicologico dei giovani: una revisione sistematica della letteratura. *Recenti Prog Med* 2021; 112: 360–70.

129. Viner RMRS. Impacts of school closures on physical and mental health of children and young people: a systematic review. *medRxiv* 2021; 1–13.

6. Vacunas

Preguntas para responder

6.1. ¿Cuál es el estado actual de las vacunas contra la COVID-19?
6.2. ¿Cuál es la eficacia y la efectividad de la vacunación contra el SARS-CoV-2?
6.3. ¿Qué duración tiene la inmunidad inducida por la vacunación contra el SARS-CoV-2?
6.4. ¿Qué efectos adversos se derivan de la vacunación contra el SARS-CoV-2?
6.5. ¿Qué pauta de vacunación es la más adecuada?
6.6. ¿Qué grupos de población deberían recibir la vacuna contra el SARS-CoV-2?

La publicación científica de los resultados de los ensayos clínicos en marcha respecto a las distintas vacunas en investigación ha sido irregular, de modo que de algunas vacunas hay varias publicaciones que han permitido rastrear en qué situación se encontraba la investigación, mientras que de otras no se han publicado los resultados. Nos hemos centrado únicamente en las fases clínicas de la investigación en vacunas. Han aparecido resultados en la prensa y en redes sociales antes que en las revistas científicas creando una expectativa que no hemos analizado hasta poder leer los estudios completos. Se ha repetido la búsqueda semanalmente, obteniendo en muchas ocasiones los estudios en primera instancia en formato *preprint*, y posteriormente en la publicación definitiva. Los primeros resultados de la fase 3 se han publicado a partir de noviembre de 2020. La producción científica ha aumentado en los últimos meses, con estudios de efectividad de las distintas vacunas y estudios en grupos de población que no se habían incluido anteriormente, fundamentalmente en niños y embarazadas.[1]

6.1. ¿Cuál es el estado actual de las vacunas contra la COVID-19?

Ha habido un esfuerzo extraordinario, tanto técnico como económico, para producir vacunas eficaces. Hay varios tipos de vacunas, que se pueden agrupar según la tecnología utilizada para su desarrollo. Con fecha 1 de octubre de 2021 las vacunas que se encuentran en la fase 3 de su investigación, y que han publicado resultados, son las que figuran en la tabla 6.1.

En la Unión Europea hasta octubre de 2021 se han autorizado cuatro vacunas contra el COVID-19: *Comirnaty* (Pfizer-BioNTech) el 21 de diciembre de 2020, *COVID-19 vaccine Moderna* el 6 de enero de 2021 y *COVID-19 vaccine Astra-Zeneca* el 29 de febrero de 2021 y *COVID-19 vaccine Janssen* el 11 de marzo de 2021.

La *European Medicines Agency* (EMA) publica continuas actualizaciones sobre la información de las distintas vacunas contra el COVID-19 y del proceso de autorización en la Unión Europea: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates

Tabla 6.1. Vacunas que se encuentran en fase 3 de investigación y han publicado resultados (17 de noviembre de 2021).

PLATAFORMA	LABORATORIO/INSTITUCIÓN	PUBLICACIONES
Vector viral no replicante	ASTRA-ZENECA	Voysey M [2] Voysey M [3] Ramasamy MN [4]
	CANSINO	
	GAMALEYA	Logunov DY [5]
	JANSSEN	Sadoff J[6]
	NOVAVAX	Heath PT[7]
	CLOVER BIOPHARMACEUTICALS	
	SINOPHARM	Al Kaabi[8]
	SINOVAC	Bueno SM[9] Palacios R[10]
	IMB-CAMS*	
	BHARAT BIOTECH	
ARN mensajero	PFIZER/BIONTECH	Polack FP [11] Frenck RW[12]
	MODERNA	Baden LR [13] Ali K[14]
Vacunas basadas en partículas virus-like	DYNAMAX/MEDICAGO	
Vacunas de ADN	INOVIO	

*Institute of Medical Biology (IMB), Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS), China

Existen vacunas que se están administrando en distintos países fuera de la Unión Europea y que no están disponibles en España (tabla 6.2), algunas de ellas precualificadas por la OMS y otras no. En el documento del Programa de Vacunación COVID en Andalucía, actualización del 10 de octubre de 2021, páginas 104 y 105, se relacionan estas vacunas. Disponible en https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/instruccion_vacunacion_covid_andalucia_211018.pdf

Tabla 6.2 Vacunas administradas fuera de la Unión Europea no disponibles en España

Vacunas precualificadas por la OMS		**Vacunas no precualificadas por la OMS**	
Vacuna	Tipo	Vacuna	Tipo
Covishield **Institute of India**	adenovirus	Sputnik Gam-COVID-Vac	Dos adenovirus (Ad26 y Ad5) con proteína S
Sinopharm	Coronavirus inactivado	Covaxin	Coronavirus inactivado
CoronaVac **Sinovac Biotech**	Coronavirus inactivado	CanSinoBio	Adenovirus Ad% con proteína S
		Abdala	Porción RBD de proteína S de coronavirus
		Soberana 1 y 2	Porción RBD de proteína S de coronavirus

6.2. ¿Cuál es la eficacia y efectividad de la vacunación contra el SARS-CoV-2?

6.2.1. Eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2

Las vacunas de las que existen datos de eficacia son las que han publicado resultados de la fase 3.

6.2.2. Eficacia de las vacunas de vector viral no replicante

La vacuna rusa, de GAMALEYA o Sputnik V[5] es la primera vacuna registrada en el mundo. Se trata de una vacuna de vectores virales que contienen una versión modificada de otro virus (el vector) para darles instrucciones importantes a nuestras células. Para las vacunas de vectores virales contra el COVID-19, el vector (no el virus que causa la COVID-19, sino otro virus, menos nocivo, en este caso dos adenovirus) ingresa a una célula dentro de nuestro organismo y usa la maquinaria celular para producir una porción inocua del virus que causa la COVID-19. Esta porción se conoce como proteína Spike y solo está presente en la superficie del virus que causa el COVID-19. El elemento insertado es seguro para el organismo y ayuda al sistema inmunológico a reaccionar y producir anticuerpos que nos protegen de la infección.

El estudio principal que sustenta la eficacia de Sputnik es un ECA doble ciego con más de 20 000 pacientes, publicado en Lancet y realizado en 25 centros sanitarios de Moscú. Los pacientes son desde 18 años hasta mayores de 60 años. Previo a su reclutamiento se les realizó RT-PCR y anticuerpos (Ac) inmunoglobulina (Ig) G contra el SARS-CoV-2 y se excluyeron los que padecían enfermedades infecciosas o habían recibido recientemente otra vacuna. La vacuna se administró en dos dosis con un intervalo de 21 días. El objetivo principal del estudio era valorar la eficacia después de 21 días de la primera dosis. Posteriormente el protocolo fue modificado y se valoró el resultado a los 21 días de la segunda dosis. Recibieron la vacuna 14 964 participantes y placebo 4902. Se dieron 78 casos de COVID-19, 16 en el grupo vacunado y 62 en el grupo placebo; eficacia vacunal: 91,6% (IC 95: 85,6% a 95,2%). Al analizar por subgrupos

de edad, todos tuvieron una eficacia superior al 90%. Se dieron 20 casos graves en el grupo control y ninguno en el grupo de intervención, con una eficacia por tanto del 100% para esta medida de resultado. Después de una única dosis recibida la eficacia fue superior al 73%.

Esta vacuna no está autorizada por la OMS ni por la Unión Europea.

La conocida como **vacuna de Oxford o de ASTRA-ZENECA (AZ)** utiliza adenovirus de chimpancé que vehiculiza la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 y publica cuatro ECAs, realizados en Brasil, Sudáfrica y Reino Unido[2,3]. Aportan los resultados agrupados sobre seguridad y eficacia en adultos de más de 18 años. La vacunación comprende dos dosis estándar (SD/SD) de $5x10^{10}$ partículas virales, separadas 28 días (tras una modificación del protocolo, ya que inicialmente la eficacia se medía tras una sola dosis). Por un error de ejecución, en uno de los dos ECA de Reino Unido se administró media dosis en la primovacunación (LD/SD). El grupo control recibió vacuna conjugada antimeningocócica (MenACWY) o suero salino, dependiendo del ECA. Tres de los ECA eran simple ciego, y uno doble ciego, pero la evaluación la realizaron investigadores independientes cegados.

Los pacientes que recibieron media dosis en la primera inoculación (LD/SD) presentaron una eficacia vacunal (EV) de 90% (IC 95: 67,4% a 97,0%), superior a la vacunación estándar (SD/SD) en que resultó de 62,1% (IC 95: 41,0% a 75,7%), resultados sorprendentes. Los resultados de estos pacientes se incluyeron en los resultados globales.

Los resultados de eficacia disponibles corresponden a 4 ECAs y tienen como medida de resultado el número de casos sintomáticos de COVID-19 ocurridos hasta diciembre de 2020, en cinco meses de seguimiento de 17 178 participantes. La EV global más de 21 días después de la segunda dosis fue del 70,4 % (IC 95: 54,6% a 80,6%); 84 casos de 8597 participantes en el grupo de intervención (GI), 248 de 8581 en el grupo control (GC). No hubo ingresos hospitalarios por COVID-19 en 21 días tras la vacunación en el GI y 15 en el GC.

La EV después de una única dosis estándar, entre el día 22 y el 90 postvacunación, fue del 76,0% (IC 95: 59,3% a 85,9%). La EV para prevenir infección asintomática se basa solo en el ECA de Reino Unido: 22,2% (IC 95: 9,9% a 45,0%). En este mismo ECA valoran la eficacia contra presentar una muestra positiva en exudado faríngeo, que fue 54,1% (IC 95: 44,7% a 61,9%), lo que indica potencial para reducción de la transmisión.

Esta vacuna tiene la ventaja de un precio muy asequible, dado que se ha establecido para no obtener beneficios, y un procedimiento de conservación sencillo, que solo requiere una cadena de refrigeración estándar.

La vacuna de la farmacéutica Jansen[6], licenciada en mayores de 18 años, es una vacuna que utiliza un adenovirus modificado para contener el gen responsable de la formación de la espícula del SARS-CoV-2. El primer estudio amplio publicado es un ECA aleatorizado con placebo asignación 1:1. Los participantes elegidos, previamente negativos para SARS-CoV-2, se asignaron 19 630 al grupo experimental que recibieron una única dosis Ad26.COV2.S y 19 691 al grupo control que recibieron placebo. Se recogieron 116 casos en el grupo experimental frente

a 348 en el control de COVID-19 de moderado a grave tras 14 días de administración de la dosis, la eficacia fue del 66,9% (IC 95 ajustado: 59% a 73,4%) y al menos a los 28 días postadministración (66 casos en el grupo experimental, frente a 193 en el grupo placebo) presentó una eficacia del 66,1% (IC 95 ajustado: 55% a 74,8%). Frente al COVID-19 crítico la eficacia fue mayor, 76,7% (IC 95 ajustado: 54,6% a 89,1% para el inicio a los 14 días y 85,4% (IC 95 ajustado: 54,2% a 96,9% para el inicio a los 28 días).

Esta vacuna tiene la ventaja de que es una única dosis, aunque de momento, no está licenciada para menores de 18 años.

No hay estudios en menores de 18 años. Esta vacuna tenía la ventaja de ser de una única dosis, aunque recientemente hay varios indicadores que sugieren necesaria una dosis de refuerzo. En el 2º informe Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en España del 13 de octubre de 2021[15], en población 50-59 años (en la que se ha administrado diferentes vacunas) se observa una menor efectividad de la vacunación Janssen respecto a Comirnaty y Spikevax en cuanto a infección sintomática (56%, 78% y 89% respectivamente) y hospitalización (86%, 97% y 98%). Esto junto con los resultados de estudios con pautas heterólogas han llevado a concluir en el documento de Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España, actualizado a 2 de noviembre de 2021[16] y en la actualización del 10 de noviembre 2021 de la Guía técnica COVID-19 Vaccine Janssen, que tras la primovacunación con una dosis de Janssen se recomienda administrar como dosis de recuerdo una vacuna de ARN mensajero (Comirnaty o Spikevax) a partir de 3 meses de la primovacunación.

6.2.3. Eficacia de las vacunas basadas en ARN mensajero

La vacuna **Pfizer-BioNTech** COVID-19 (BNT162b2), en España Comirnaty, es una vacuna de ARNm. El ARNm envuelto en nanopartículas lipídicas permite su entrada en las células del huésped sin degradarse. La expresión de la información genética por la maquinaria celular produce la proteína S (espícula) del SARS-CoV-2, que se muestra en la superficie de la célula. La detección de este antígeno induce una respuesta inmune frente al antígeno S, tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular, que es la base de la protección frente a la COVID-19. Al no contener virus vivos completos, la vacuna no puede producir la enfermedad. De forma natural, el ARNm se degrada en unos pocos días.

La evidencia publicada principal de la vacuna Comirnaty proviene de un ECA[11], aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase 2/3 que reclutó más de 43 000 participantes (mediana de edad 52 años, rango de 16 a 91 años). Recibieron dos dosis de vacuna 18 860 participantes y 18 846 suero salino como placebo. El objetivo primario fue evaluar la eficacia vacunal a partir de 7 días después de la segunda dosis (con una modificación del protocolo que inicialmente medía la eficacia tras una sola dosis). La seguridad se evaluó en 37 706 individuos seguidos hasta dos meses después de recibir la segunda dosis. El 21,4% tenían más de 65 años y el 20,3% tenían comorbilidad.

Los resultados provisionales de este ensayo clínico, publicado en *The New England Journal of Medicine*, que utiliza datos de participantes con una mediana de 2 meses de seguimiento, indican que la vacuna Comirnaty fue eficaz en un 95,0% (IC 95: 90,3% a 97,6%) en la prevención de COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio en personas sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2. Se observó eficacia alta (≥92%) en las distintas categorías de edad, sexo, raza y etnia y entre las personas con condiciones médicas subyacentes, así como entre los participantes con evidencia de infección anterior por SARS-CoV-2. Aunque el número de hospitalizaciones y muertes observadas fue bajo, los datos disponibles fueron consistentes con un menor riesgo de estos resultados graves entre las personas vacunadas en comparación con el de los receptores de placebo (un caso de enfermedad grave tras primera dosis de vacuna, 9 en placebo, un caso tras segunda dosis, cuatro en placebo, pero el seguimiento fue tan solo de 7 días tras segunda dosis en los resultados aportados en este ECA).

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico multinacional, ciego al observador y aleatorizado, con datos de seguimiento a 6 meses tras la segunda dosis que incluye participantes de 12 años o más[17]. La eficacia vacunal frente a COVID-19 sintomático observada entre 7 días y 6 meses tras la segunda dosis es de 91,1% (IC 95: 88,8% a 93,0%). Para COVID-19 grave la eficacia vacunal fue de 96,7% (IC 95: 80,3% a 99,9%). En este ensayo se objetiva un ligero descenso de la eficacia vacunal con el tiempo obteniendo una eficacia vacunal por subgrupos: 7 días a 2 meses tras segunda dosis 96,2% (IC 95: 93,3% a 98,1%); de 2 a 4 meses tras segunda dosis 90,1% (IC 95: 86,6% a 92,9%); y de 4 a 6 meses tras la segunda dosis 83,7% (IC 95: 74,7 a 89,9). Dada la preocupación por la variante beta analizaron un subgrupo de participantes de Sudáfrica, observando una eficacia vacunal del 100% (IC 95: 53,5% a 100%): se dieron 9 casos de COVID 19, todos en grupo placebo, y de los 9 casos en 8 pudieron secuenciar genoma y ver que todos estos 8 eran variante beta. En este ECA no se evalúa eficacia vacunal frente a infección por SARS-CoV-2 asintomática. A los 6 meses de seguimiento se mantiene el mismo perfil de seguridad observado hasta los 2 meses.

En mayo de 2021 publican sus primeros resultados en adolescentes. Se trata de un ECA fase 3[12], aleatorizado y controlado con placebo en el que se incluyeron 2260 adolescentes de 12 a 15 años sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2. De ellos, 1131 recibieron dos dosis de vacuna y 1129 dos dosis de placebo, ambos separados 21 días. Se presentan datos de inmunogenicidad, seguridad y efectividad vacunal; y se hace una comparación descriptiva respecto al grupo de 16 a 25 años. En cuanto a la inmunogenicidad se midió la no inferioridad en títulos de anticuerpos neutralizantes (en una muestra sanguínea obtenida entre los 28 y 42 días tras la segunda dosis) respecto al título en el grupo de 16 a 25 años, encontrando una ratio de la media geométrica de 1,76 (IC 95: 1,47 a 2,10). Se obtuvo una efectividad vacunal observada del 100% (IC 95: 75,3% a 100%) en la prevención de COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio en personas sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 a partir de 7 días tras la segunda dosis. En cuanto al perfil de seguridad encuentran un perfil de reactogenicidad leve-moderado y transitorio, sin reacciones severas observadas.

En noviembre de 2021 publican resultados de un ECA fase 1-2-3 en el subgrupo de edad de 5 a 11 años[18]. En fase 1 incluyen 48 participantes a los que se aleatoriza en tres grupos que reciben dosis de vacuna de 10, 20 y 30 µg, seleccionando una dosis de vacuna idónea de 10 µg en base al perfil de reactogenicidad y nivel de generación de anticuerpos neutralizantes 7 días tras la segunda dosis. En fase 2-3 se incluyen 2268 niños de entre 5 y 11 años (aleatorizados 2:1, 1517 recibieron dos dosis de 10 µg de vacuna separado por 21 días y 751 recibieron placebo) El perfil de reactogenicidad encontrado fue de leve a moderado y transitorio (1-2 días). Lo más frecuente fue el dolor local, de entre los efectos sistémicos los más frecuentes fueron fatiga y dolor de cabeza, la fiebre apareció en un 8,3% de los que recibieron vacuna tras la primera o segunda dosis (en un caso fue de 40º C autolimitada y con buena respuesta a antitérmico). Se registraron reacciones adversas entre la primera dosis y un mes tras la segunda dosis, encontrando linfadenopatías en un 0,9%, rash cutáneo, y ningún caso de miocarditis o pericarditis. La ratio de la media geométrica de los anticuerpos neutralizantes un mes tras recibir la segunda dosis respecto del grupo de 16 a 25 años (éstos con dosis de 30 µg) fue de 1,04 (IC 95: 0,93 a 1,18), cumpliendo con el objetivo marcado previamente. En ambos grupos (5-11 años y 16-25 años) el porcentaje de seroconversión un mes tras la segunda dosis fue del 99,2%. Se observó una eficacia vacunal del 90,7% (IC 95: 67,4% a 98,3%) para COVID-19; no hubo casos de COVID-19 grave ni de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS).

La segunda vacuna de este grupo, con resultados publicados de la fase 3 es la vacuna producida por la farmacéutica **MODERNA**. El estudio (Ensayo de Eficacia de Coronavirus Fase 3: COVE trial) publicado por Baden et al [13] es un análisis de eficacia y seguridad de la vacuna mRNA-1273 del SARS-CoV2 en voluntarios mayores de 18 años con alto riesgo de infección o de COVID-19 grave. Es un ECA doble ciego realizado en 99 centros de EE. UU., con 30 420 participantes aleatorizados en dos grupos y estratificados en base a edad menor o mayor de 65 años, y riesgo de COVID-19 grave, según criterios del CDC. El GI recibió dos dosis de 100µgr de mRNA-1273 separadas 28 días; y el GC recibió idéntica pauta con suero salino.

La eficacia de la vacuna para prevención de la enfermedad sintomática fue del 94,1% (IC 95: 89,3% a 96,8%) por intención a tratar, y del 93,6% (IC 95: 88,6% a 96,5%) por protocolo, al recibir un participante del GI equivocadamente placebo. Un segundo resultado de eficacia, la prevención del COVID grave fue del 100% al desarrollar COVID grave 30 voluntarios en GC, frente a ningún caso en el GI.

Este COVE trial concluye que la administración de la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2 es eficaz a corto plazo para la prevención del COVID sintomático en población con edades diferentes y diversos factores de riesgo. Como limitación, no incluye a niños ni embarazadas, y a pesar de haber sido diseñado para un seguimiento de 6 meses, finalmente la media de seguimiento fue solo de 2 meses.

En junio de 2021 se publica el estudio TEENCOVE[14], ECA de fase 2/3, controlado con placebo que incluye a 3732 adolescentes de 12 a 17 años de Estados Unidos, aleatorizado 2:1, con 2489 adolescentes que reciben dos dosis de vacuna separadas 28 días y 1243 adolescentes que

reciben dos dosis de placebo. Se cumple su objetivo principal que es la no inferioridad en la respuesta inmune respecto al grupo de 18 a 25 años (ratio del título medio geométrico de anticuerpos neutralizantes en adolescentes respecto a adultos jóvenes de 1,08 (CI 95: 0,94 a 1,24). Además, encuentran que se obtiene respuesta serológica en el 98,8% del grupo de 12 a 17 años respecto al 98,6% del grupo de 18 a 25 años. Las reacciones más frecuentes tras 1ª y 2ª dosis fueron dolor local (en 93,1% y 92,4%, respectivamente), cefalea (en 44,6% y 70,2%) y fatiga (en 47,9% y 67,8%). No efectos adversos graves, sin casos de miocarditis ni pericarditis (seguimiento tras 28 días de cada dosis). Obtienen una eficacia vacunal del 93,3% (CI 95: 47,9% a 99,9%) tras 14 días de la segunda dosis para casos sintomáticos (al menos un síntoma sistémico o respiratorio más una muestra positiva por PCR) y del 39,2% (CI 95: −24,7% a 69,7%) para casos asintomáticos (detección de PCR positiva o test serológico positivo en adolescentes sin síntomas y que eran negativos en el momento de la inclusión).

6.2.4. Eficacia de las vacunas inactivadas basadas en subunidades de proteínas

La vacuna NVX-VoV2373 (**NOVAVAX**) es una vacuna recombinante de nanopartículas de proteínas de la espícula viral con el adyuvante Matrix-M. En Reino Unido se ha realizado un ECA de fase 3 (2019nCov-302)[7], con dos dosis separadas 21 días en adultos sanos o con enfermedad crónica estable, de 18 a 84 años. Se excluyeron embarazadas. Se aleatorizaron 1:1 con placebo. A un subgrupo de 400 personas se les administró simultáneamente con la primera dosis una de gripe. Este grupo se analizó separadamente y los resultados no se presentan en esta publicación. Se refiere que 15 139 personas recibieron al menos una dosis (7569) o placebo (7570); 14 039 cumplieron requisitos para participar en el análisis por protocolo (7020 en el GI y 7019 en el GC), en el cual se dieron 10 casos de COVID-19 en GI y 96 en el GC; eficacia a partir de 7 días tras la segunda dosis 89,7% (IC95: 80,2% a 94,6%). Se dieron 5 casos de COVID-19 graves en el GC, ninguno en el GI. Por subgrupos, la eficacia en los mayores de 65 años fue 88,9% (IC95: 73,6% a 89,5%). Frente a la variante B.1.1.7 la eficacia fue del 86,3% (IC 95: 71,3% a 93,5%) y frente a cualquier otra cepa 96,4% (IC 95: 73,8% a 99,4%).

6.2.5. Eficacia de las vacunas inactivadas de virus completos

Se han publicado resultados preliminares de un ECA de fase 3 de dos vacunas[8] desarrolladas por SINOPHARM (China). El ECA se ha realizado en Emiratos Árabes y Barhein en adultos, con dos dosis separadas 21 días: vacuna WIV04 n=13 459; vacuna HB02 n= 13 465 y GC (adyuvante de aluminio) n= 13 458. La eficacia frente a COVID-19 confirmado por laboratorio 14 días después de la segunda dosis fue del 72,8% (IC 95: 58,1% a 82,4%) para WIV04 y 78,1% (IC 95: 64,8% a 86,3%) para HB02. Se produjeron 2 casos de Covid-19 grave en GC y ninguno en los GI. Este análisis intermedio muestra eficacia significativa de las dos vacunas. Entre las limitaciones del ECA está que la muestra fue mayoritariamente de varones (84%) menores de 60 años.

También en China se está desarrollando una vacuna por SINOVAC. Su nombre comercial es CoronaVac y se han publicado resultados de la fase 3 de dos ECAs. El primero[9], se trata de un

ECA realizado en Chile, que no publica todavía datos de eficacia, solo de seguridad e inmunogenicidad. Concluye que la vacuna es segura e inmunógena. El segundo, en Brasil[10], realizado en trabajadores sanitarios, de los cuales 9823 cumplimentaron los requisitos para participar en el análisis (GI n=4953; GC [placebo] n=4870) dieron una eficacia frente a COVID-19 sintomático del 50,7% (IC 95: 36,0% a 62,0%), frente a COVID-19 que requirió asistencia del 83,7% (IC 95: 58,0% a 93,7%) y frente a COVID-19 moderado y grave del 100% (IC 95: 56,4% a 100%).

6.2.6. Comparativa de las eficacias de las vacunas contra la COVID-19

En todos los estudios revisados se ha evaluado solo la eficacia vacunal como reducción del riesgo relativo (RRR), es decir, la proporción de la tasa de ataque en individuos expuestos a la vacuna y en los no expuestos a la vacuna, expresados como 1-RR. Este varía entre las diferentes poblaciones con el tiempo de estudio del trabajo evaluado y considera sólo la reducción el riesgo en los que se han realizado el ECA. Sin embargo, la reducción absoluta de riesgo (RAR), nos informa de las diferencias de tasa de ataque entre los vacunados frente a los no vacunados considerando toda la población. Este último estadístico no se evalúa normalmente en los estudios porque la disminución es menos impactante que la RRR. A partir de la RAR se puede derivar la eficacia vacunal como el número necesario para vacunar (NNV=1/RRA), entendido como el número de vacunas que hay que administrar para prevenir un caso de COVID-19, que es sensible al riesgo basal (riego de enfermar en el grupo control); cuanto mayor es el riesgo basal menor es el NNV, luego mayor es la efectividad. En la tabla 1 mostramos una reconstrucción de las medidas de efecto relativas (RRR) y absolutas (RAR, NNV) de las distintas vacunas, cálculos realizados por los revisores a partir de los datos originales. Así podemos observar que el menor NNV es el de AZ a mitad de dosis (NNV 52; IC 95: 36 a 89) con un riego basal de 1,6% y el mayor NNV corresponde a Pfizer para COVID-19 severo (NNV 2715; IC 95: 1469 a 17 960) con un riesgo basal de 0,041%

Aunque el NNV puede ser un arma para la toma de decisiones de los equipos de Salud Pública para comparar la eficacia de las distintas vacunas, tiene el inconveniente de ser sensible a cómo se ha realizado el ECA, el tiempo de evaluación, las poblaciones de estudio y sobre todo al criterio de evaluación en cuanto a gravedad de enfermedad[19]. El único trabajo que conocemos en la vida real de efectividad de una vacuna COVID-19 es el realizado en Israel por Dagan *et al*[20]. Se trata de un estudio observacional realizado con la vacuna de Pfizer sobre 596 618 personas, donde encuentran una eficacia vacunal muy parecida al ECA original (94%), pero con una RAR mayor (0,46%), con un NNV de 119, sensiblemente superior, lo que explica que la vacuna es algo menos efectiva en campaña vacunal.

Tabla 6.3. Medidas de impacto absolutas y relativas de las diferentes vacunas contra la COVID-19.

VACUNA	RAE* (%) IC 95	RANE* (%) IC 95	RR* IC 95	RAR* (%) IC 95	RRR* (%) IC 95	NNV* IC 95
GAMALEYA (SPUTNIK V)	0,1 (0,05 a 0,16)	1,26 (0,95 a 1,17)	0,085 (0,05 a 0,14)	1,15% 0,84 a 1,47	91,6 (85 a 95,2)	86 68 a 118
PFIZER (COVID-19 MODERADO)	0,037 (0,01 a 0,06)	0,746 (0,63 a 0,86)	0,049 0,02 a 0,1)	0,71 0,6 a 0,82	95,06 79,3 a 100)	142 122 a 169
PFIZER (COVID-19 GRAVE)	0,05 (0 a 0,014)	0,041 (0,01 a 0,06)	0,11 (0,014 a 0,87)	0,037 (0,008 a 0,0065)	88,8 (20,03 a 100)	2715 (1469 a 17960)
A-Z TOTAL	0,51 0,33 a 0,7	1,73 1,4 a 2	0,29 0,19 a 0,44	1,21 0,83 a 1,6	70,4 54,8 a 80,6	83 63 a 100
A-Z MITAD DE DOSIS	0,6 0,37 a 0,83	1,6 1,2 a 1,9	0,1 0,031 a 0,32	1,96 1,15 a 2,7	90 67,4 a 97	52 36 a 89
A-Z DOSIS ESTÁNDAR	0,2 0 a 4,6	2,2 1,4 a 2,9	0,38 0,24 a 0,59	0,99 0,55 a 1,42	62,1 41 a 75,7	102 71 a 182
MODERNA (SINTOMÁTICOS)	0,072 0,03 a 0,11	1,2 1,04 a 1,39	0,059 0,032 a 0,1	1,14 0,96 a 1,32	94,05 79,3 a 100	88 76 a 104
MODERNA (COVID-19 GRAVE)	0	0,19 0,12 a 0,26	0	0,19 0,12 a 0,27	100 64 a 100	508 371 a 804
JANSEN (COVID-19 MODERADO A GRAVE)**	0,6 0,48 a 0,7	1,7 1,5 a 1,9	0,33 0,27 a 0,41	1,17 0,96 a 1,39	66,9 (54 a 73,4)	86 72 a 104

Rae=Riesgo absoluto/tasa de eventos en el grupo expuesto a vacunación. Rane= riesgo absoluto/tasa de eventos grupo no expuesto a vacunación

RR= riesgo relativo. RAR: reducción absoluta de riesgo. RRR= reducción relativa del riego (equivalente a la eficacia vacunal). NNV= número necesario para vacunar (1/RAR). IC 95: intervalo de confianza del 95%. *Estimación puntual con Intervalo de confianza del 95%. Realizado a partir de los datos originales con Calcupedev (https://www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/).

Higdon M[21] publican un trabajo *preprint* no revisado por pares de una revisión sistemática de ensayos clínicos o estudios observacionales donde evalúan la efectividad o eficacia vacunal (EV) entendida como RRR, de todas las vacunas disponibles a esta fecha (24 en total). La medida de resultado fue la ausencia de enfermedad COVID-19 sintomática con confirmación de laboratorio. Se incluyeron las siguientes vacunas AZD1222 de Oxford / AstraZeneca, BBV152 de Bharat Biotech, Abdala de BioCubaFarma, Soberano 2 y Soberano 2 Plus, Sputnik V del Gamaleya Institute, Ad26.COV2.S de Janssen, ARNm-1273 de Moderna, BBTIB162b de Pfizer / BioNTech Pekín, BNTIB162b. WIBP-CorV de Sinopharm Wuhan y CoronaVac de Sinovac. La eficacia de

la vacuna contra el COVID-19 sintomático, el resultado primario de cada ensayo, de forma general, osciló entre el 66% y el 95%.

La vacuna BNT162b2 de ARNm desarrollada por Pfizer / BioNTech, dispone de gran cantidad de datos. Los resultados de EV tras la segunda dosis fueron 90-100% para muerte, 85-98% para infección grave, 80-95% para enfermedad sintomática, 65-95% para cualquier infección y 65 - 90% para infección asintomática. Se encontraron cifras más bajas para poblaciones especiales como ancianos y la heterogeneidad de los estudios no hizo posible las comparaciones directas con las variantes alfa, beta y delta.

Respecto a la vacuna de ARNm-1273 de Moderna, las estimaciones generales de EV tras la segunda dosis en la población general fueron entre 90-96% para enfermedad grave, 87-100% para enfermedad sintomática, 85-98% para cualquier infección y 92% para infección asintomática. Con una sola dosis, los valores de EV fueron del 75 al 80% para la enfermedad grave, del 55 al 92% para la enfermedad sintomática, del 30 al 90% para cualquier infección y del 45 al 60% para la infección asintomática. Estudios en Qatar, estimaron la EV para la infección sintomática con la variante Delta después de la segunda dosis superponibles a las estimaciones generales o estimaciones para variantes anteriores (por ejemplo, Alpha) con reducciones de aproximadamente 10%. No se observaron reducciones similares para EV frente a resultados más graves o para la variante Alpha.

Vacuna de vector viral de dos dosis de AstraZeneca (AZD1222: la EV después de ambas dosis fue del 75 al 100% para la enfermedad grave, del 65 al 80% para la enfermedad sintomática, del 60 al 85% para cualquier infección y del 15% para la infección asintomática en general en la población general. Después de una sola dosis, los rangos de EV fueron del 85 al 95% para la enfermedad grave, del 50 al 75% para la enfermedad sintomática y del 0 al 95% para cualquier infección. No hubo evidencia de que la variante Alpha condujera a una reducción en la EV, mientras que la variante Delta pareció conducir a una reducción del 10-15% contra la enfermedad o infección sintomática después de ambas dosis y aproximadamente 20% después de una dosis única en algunos estudios. Un ECA realizado en Sudáfrica sugirió pérdida de eficacia frente a cualquier infección sintomática con la variante Beta, pero con mucha incertidumbre (EV 10%: IC 95% [<0%, 55%]).

Existen escasos datos para la vacuna de vector viral de dosis única Ad26.COV2.S de Janssen / Johnson & Johnson. Las estimaciones generales de EV fueron del 100% contra la muerte, el 85% para la enfermedad grave, el 66% para la enfermedad sintomática, el 12-77% para cualquier infección y el 65% para la infección asintomática. La EV contra la infección por la variante Beta (B.1.351) no se redujo significativamente durante el ensayo clínico en Sudáfrica.

Como ya apuntan los autores del trabajo existen debilidades metodológicas que hacen que existan heterogeneidad en los resultados como: los diferentes grados de enfermedad de la inclusión de la población de estudio, distintos períodos de seguimiento, diferentes valoraciones de la medida resultado y los diferentes diseños que podrían hacer que en los estudios observaciones no exista un buen control de los factores de confusión. Por último, la elección de la eficacia /efectividad de forma indistinta como medida resultado hace, como ya se ha

comentado anteriormente, que no sean extrapolables a la población total, sólo a la población que participó en los distintos estudios.

6.2.7. Nuevas cepas y eficacia vacunal

Al igual que otros virus RNA como el de la gripe o el VIH, el SARS-CoV2 puede presentar variantes que escapan a la neutralización de los anticuerpos. Es una mutación de "escape inmunológico adaptativo". El 31 de mayo de 2021 la OMS anunció un cambio de nomenclatura de estas variantes, adoptando el alfabeto griego y clasifican las variantes en VOIs (variantes de interés, en inglés *variants of interest*) y VOCs (variantes preocupantes, en ingles *variants of concern*). La lista de VOIs y VOCs está en continuo cambio (https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/).

En octubre de 2021 hay cuatro VOCs por presentar uno o más de los siguientes: aumento de la transmisibilidad, aumento en la virulencia, cambio en la presentación clínica, disminución de la eficacia de las medidas preventivas (vacunas) y terapéuticas. Estas cuatro variantes son:

a.- Variante alfa (anterior B.1.1.7 o variante británica). Presenta mayor afinidad por los receptores AC2, mayor transmisibilidad (56% más transmisible, IC 95: 50 a 74)[22] y mayor carga viral, con un número de ciclos mucho más bajo. Detectada hasta el momento en 195 países. Las vacunas actuales parece que muestran suficiente EV frente a esta variante. Astra-Zeneca ha publicado una EV del 74,6% (IC 95: 41,6% a 88,9%) y Novavax, del 89,3% (IC 95: 75,2% a 95,4%).

b.- Variante beta (anterior B.1.351 o sudafricana). Además del aumento de transmisibilidad (1,5 veces más transmisible, IC 95: 1,20 a 2,13), se ha evidenciado una disminución de la eficacia de algunas vacunas frente a ella. Así, las vacunas de Pfizer y de Moderna muestran una neutralización seis veces menor que en cepas comunes, por lo que ya están trabajando en una dosis de refuerzo (Pfizer: 30 µg a los 6-12 meses de la última dosis). Moderna pretende comparar dosis de refuerzo frente a una nueva vacuna específica de la variante con/sin dosis de refuerzo. La vacuna de Astra-Zeneca mostró una EV de tan sólo el 10%, determinando la suspensión temporal de un ensayo fase 3 en Sudáfrica; y Novavax reportó una EV de 49,4% (IC 95: 6,1 a 72,8). Mejor resultado describe en prensa Janssen, con una EV de 57% (datos no publicados). Aunque por el momento no hay datos sobre la gravedad de la infección, parece que podría comprometer la inmunidad y aumentar la posibilidad de reinfección, detectada hasta el momento en 145 países.

c.- Variante gamma (anterior P.1 o brasileña). Aunque no hay datos disponibles, el conjunto de las mutaciones en RBD sugieren mayor transmisibilidad y la presencia de la mutación E484K, como en la variante B.1.351, sugiere un perfil similar a esta. Detectada hasta el momento en 99 países.

d.- Variante delta (anterior B.1.617.2 o India). Es la variante dominante en el mundo desde junio de 2021. Detectada hasta el momento en 191 países. Produce una mayor transmisibilidad y tasa de ataque secundario, así como mayor riesgo de hospitalización.

Aunque la información es limitada, sugiere que la vacunación protege de la infección grave, pero se ve reducida su protección frente a la infección y a la enfermedad sintomática. Un estudio retrospectivo de cohortes en EE.UU.[23] concluye que la EV de la vacuna Comirnaty frente a la variante delta era del 75% (IC 95: 71 a 78) mientras que frente a variantes no-delta era del 91% (IC 95: 88-92), aunque en este resultado en parte puede deberse a la pérdida de inmunidad por el mayor lapso del tiempo tras la vacunación al aparecer la variante delta. Otro estudio retrospectivo en Israel[24], en 9 millones de personas, valora la efectividad de Comirnaty en julio de 2021 cuando la variante delta era la predominante, encontrando una EV frente a la infección del 73 al 80%, según grupos de edad (94% en 40-59 años, 86% en >60 años); este estudio no compara la EV de la variante delta contra otras variantes.

El número de países donde se ha confirmado la presencia de las variantes del SARS-CoV-2, así como la tabla resumen de las variantes actuales y de la EV, se puede consultar en el COVID-19 Weekly Epidemiological Update de la OMS (https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-october-2021.).

Según datos de ECDC (https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-virus-variants-covid-19-eueea) de 16 de noviembre de 2021, en los cultivos recogidos en los últimos 60 días se aislaron: 791 174 (99,7%) de la variante delta; 791 (0,1%) de la variante gana; 313 (<0,1%) de la variante alfa y 15 (<0,1%) de la variante beta.

e.- Variante ómicron (B.1.1.529). Esta nueva variante, que se ha detectado recientemente, se considera cepa VOC. En el momento de la edición de este documento todavía se desconoce su extensión, gravedad y efectividad de las vacunas existentes. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211130-ERR.pdf

6.2.8. Efectividad de las vacunas contra el SARS-CoV-2

Mientras que los datos de eficacia se obtienen en ensayos clínicos, la efectividad ha de medirse en la vida real de aplicación del fármaco que se estudie: en este caso las vacunaciones, que se han empezado a implementar en España el 27 de diciembre de 2020.

El Instituto Carlos III publica un estudio de cohortes realizado en población que vive en residencias y que tiene más 65 años, se incluye a un total de 299 209 personas de toda España[25]; el 99,0% tenían ≥ una dosis, y el 92,6% dos dosis. Del total el 99,8% de las vacunas administradas en este grupo fueron la de Pfizer/BioNTech. La efectividad vacunal para las personas vacunadas que no habían padecido previamente la infección fue del 81,8% (IC 95: 81,0% a 82,7%); en los que habían padecido la infección la efectividad vacunal fue del 56,8% (IC 95: 47,1% a 67,7%). En este estudio valoran la protección indirecta a las personas no vacunadas, ya que en ellas descendió el riesgo de padecer COVID-19 un 81,4% (IC 95: 73,3% a 90,3%).

El estado de Israel está administrando masiva y rápidamente la vacuna de Pfizer-BioNTech a su población. Un estudio observacional en 1 163 534 personas[20] calcula cinco resultados de efectividad y dos períodos de tiempo (14 a 20 días tras la primera dosis y 7 o más días tras la

segunda: infección documentada 46% (IC 95: 40% a 51%) y 92% (IC 95: 88% a 95%); COVID-19 sintomática 57% (IC 95: 50% a 63%) y 94% (IC 95: 87% a 98%); hospitalización 74% (IC 95: 56% a 86%) y 87% (IC 95: 55% a 100%); infección grave 62% (IC 95: 39% a 80%) y 92% (IC 95: 75% a 100%); efectividad para evitar la muerte por COVID-19 72% (IC 95: 19% a 100%) entre los días 14 a 20 tras la primera dosis.

En Escocia, en un estudio de cohortes prospectivo, sobre 1 331 993 mayores de 18 años vacunados, comparados con 3 077 595 no vacunados, la primera dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) se asoció a una disminución de la hospitalización por COVID-19 28 a 34 días después del 91% (IC 95: 85% a 94%); el resultado con ChAdOx1 (Astra-Zeneca) fue 88% (IC 95: 75% a 94%)[26].

6.3. Duración de la inmunidad inducida por la vacunación contra el SARS-CoV-2

Se desconoce la duración que tendrá la inmunidad inducida por la vacunación contra el SARS-CoV-2 dado que no ha transcurrido suficiente tiempo como para que se extinga la misma.

Baraniuk C[27] sugiere que los anticuerpos inducidos por las vacunas COVID-19 en general, duran al menos 6-8 meses. Al Igual que con los demás virus y vacunas, el título de los anticuerpos probablemente baje con el tiempo, Hay datos indirectos que indican que las células de memoria B y T pueden permanecer activas durante un tiempo prolongado. La duración de la protección viral finalmente dependerá de los cambios adaptativos de las variantes circulantes.

La vacuna de ASTRA-ZENECA[3] comunica que los anticuerpos se mantuvieron durante tres meses, con pérdidas mínimas, GMR (*geometric mean ratio*) 0,66 (IC 95: 0,59 a 0,74). Los datos de GMR fueron dos veces más altos después de un intervalo de 12 o más semanas, comparado con un intervalo de menor de 6 semanas en el grupo de edad de 18 a 55 años (GMR: 2,32 [IC 95: 2,01 a 2,68]).

La protección inducida por la vacuna BNT162b2 disminuyó progresivamente tras el segundo mes después de la segunda dosis, pero la efectividad frente a enfermedad grave, crítica y fatal persistió en niveles altos a los 6 meses (81,8% [IC 95: 18,5 a 95,9%])[28].

6.4. Efectos adversos que se derivan de la vacunación contra el SARS-CoV-2

En general, todas las vacunas con resultados de seguridad nos informan que los efectos adversos (EA) son de leves a moderados y transitorios. No obstante, los ensayos clínicos siguen en marcha para determinar la potencial aparición de efectos poco frecuentes o efectos a medio o largo plazo.

6.4.1. Efectos adversos de las vacunas de vector viral no replicante

La vacuna de ASTRA-ZENECA en el análisis de la seguridad incluye los cuatro ECAs, 24 244 participantes. Se dieron EA graves en 235 participantes, 108 en el GI (0,9%) y 127 en el GC (1,1%). Hubo siete fallecimientos no relacionados con la vacuna (2 en el GI y 5 en el GC), uno del GC fue relacionado con COVID-19.

La vacuna Sputnik informó que durante la realización del estudio fallecieron tres personas entre los vacunados y una en el grupo que recibió placebo, descartándose su relación con la vacuna según el comité técnico que la supervisó. Se dieron EA graves en 45 (0,3%) vacunados y en 23 de los que recibieron placebo (0,4%), el resto de los 7966 EA informados fueron de grado 1.

Respecto a la a vacuna Janssen la reactogenicidad fue mayor con Ad26.COV2.S que con placebo, pero en general fue leve a moderada y transitoria. Se produjeron tres muertes en el grupo de la vacuna (ninguna estaba relacionada con COVID-19) y 16 en el grupo de placebo (5 estaban relacionadas con la COVID-19).

En una revisión sistemática con metanálisis de las vacunas contra SARS-CoV-2[29] los resultados de vacunas inactivadas, basadas en ARNm y de vectores virales describen una prevalencia total de efectos adversos del 23,0% (IC 95: 20,0% a 26,0%, I2 = 55,71%), 48,8% (IC 95: 28,0% a 84,0%, I2 = 99,99%) y 76,0% (IC 95: 69,0% a 84,0%, I2 = 84,46%) respectivamente. Los RRs agrupados de las reacciones adversas totales (RR: 1,75 [IC 95: 1,59 a 1,92]), reacciones adversas sistémicas (RR: 1,41 [IC 95: 1,11 a 1,78]) y reacciones locales (RR: 4,49 [IC 95: 3,79 a 5,30]) para todas las vacunas fueron significativamente mayores en el grupo vacunado, pero la heterogeneidad en estos metanálisis fue importante (I^2: 92,76%; 99,09% y 93,86% respectivamente).

Un estudio de cohorte poblacional realizado en Dinamarca y Noruega[30] en población entre los 18 y 65 años, que recibieron la primera dosis de la vacuna AZ, se obtuvieron las tasas estandarizadas de morbilidad (TEM) para tromboembolismo arterial (TEA) y venoso (TEV) comparando las presentadas por las vacunas con las esperadas en la población general, a partir de los 28 días post-vacunación. No hubo diferencias estadísticas significativas para TEA (TEM 0,97; IC 95: 0,77 a 1,20), pero sí para la TEV (TEM de 1,97; IC95: 1,50 a 2,45) siendo 11 (IC 95: 5,6 a 17,0) eventos por exceso por 100000vacunaciones, sobre todo en la población de 18 a 44 años (TEM: 1,58; IC 95:1,09 a 2,20) frente a las de 45 a 75 años. Se observó una TEV cerebral superior a la esperada: TEM 20,25 (IC 95: 8,14 a 41,73) con un exceso de 2,5 (IC 95: 0,9 a 5,2) eventos por 100000 vacunaciones. No hubo diferencias significativas en la TEM para cualquier trombocitopenia y/o trastorno de la coagulación (TEM: 1,52; IC 95: 0,97 a 2,25) ni para cualquier sangrado (TEM: 1,23; IC 95: 0,97 a 1,55). Estos hallazgos deben ser interpretados con cautela y ponerse en valor de los efectos beneficiosos de la vacuna, en el contexto del país determinado.

6.4.2. Efectos adversos de las vacunas basadas en ARN mensajero

Entre los vacunados con la vacuna de Pfizer las reacciones adversas sistémicas se notificaron con mayor frecuencia después de la segunda dosis que después de la primera y fueron generalmente más frecuentes y graves en personas de 18 a 55 años que en las mayores de 55 años. Las reacciones adversas sistémicas graves se dieron en menos del 2% de los receptores de vacuna, tanto en la primera como la segunda dosis, excepto cansancio (3,8%) y cefalea (2%) tras la segunda dosis.

La vacuna de MODERNA informó de que los EA locales fueron más frecuentes en el GI tras la primera dosis (84,2 vs 19,8%) y tras la 2ª dosis (88,6 % vs 18,8%), siendo el más frecuente el dolor en el punto de la inyección. Los EA sistémicos del mismo modo fueron más frecuentes en el GI (54,9 vs 42,2% tras primera dosis y 79,4 vs 36,5% tras la 2ª dosis) siendo los más comunes el cansancio y la cefalea. Las reacciones de hipersensibilidad fueron similares en ambos grupos.

En la revisión sistemática con metanálisis comentada anteriormente[29], en el grupo de vacunas ARNm, describen una prevalencia total de efectos adversos del 48,0% (IC 95: 28% a 84%, I^2= 99,99%). Comparadas con grupo control, presentaron mayores efectos adversos sistémicos, fiebre (RR: 7,90; IC 95: 2,72 a 22,94, I^2 = 94,88%), cefalea (RR: 2,06; IC 95: 1,49 a 2,83, I^2 = 98,9%), astenia (RR: 1,98, IC 95: 1,46 a 2,67, I2 = 99,04%). No hubo diferencias entre las distintas dosis.

En general sin diferenciar los dos grupos de vacunas, los efectos adversos generales son más frecuentes en el grupo de edad de >56 años, fiebre (RR: 1,83; IC 95: 1,30 a 2,57, I^2 = 51,26%) y astenia (RR: 1,41; IC 95: 1,26 a 1,59, I^2 = 61,97%). Los efectos adversos locales, en cambio son más frecuentes en <56 años, dolor (RR: 1,31; IC 95: 1,17 a 1,45, I^2 = 85,95%), enrojecimiento (RR: 0,89; IC 95: 0,74 a 1,07, I^2 = 0,00%), e hinchazón (RR: 0,87; IC 95: 0,74 a 1,03, I^2 = 0,00%).

Utilizando los casos de miocarditis notificados al VAERS[31] con inicio dentro de los 7 días posteriores a la segunda dosis de una vacuna de ARNm, se calcularon las tasas brutas de notificación (es decir, utilizando casos confirmados y no confirmados) por millón de receptores de la segunda dosis empleando los datos nacionales de administración de la vacuna contra el SARS-Cov-2 a 11 de junio del 2021. Las tasas de notificación de miocarditis totales fueron 40,6 casos por millón de segundas dosis de vacunas de ARNm contra SARS-Cov-2 administradas a varones de 12 a 29 años y 2,4 por millón de segundas dosis administradas a varones ≥30 años. Las tasas de notificación entre las mujeres de estos grupos de edad fueron de 4,2 y 1 por millón de segundos de dosis, respectivamente. Las tasas de notificación más altas se obtuvieron entre los hombres de 12 a 17 años y los de 18 a 24 años (62,8 y 50,5 casos de miocarditis notificados por millón de segundas dosis administradas de la vacuna de ARNm, respectivamente). También se evaluaron las tasas de miocarditis del *Vaccine Safety Datalink* (VSD), basadas en registros médicos electrónicos. Aunque los números eran demasiado pequeños para mostrar tasas en todos los subgrupos por edad, los datos de VSD indicaron un mayor riesgo de miocarditis en los 7 días posteriores a la recepción de la dosis 1 o la dosis 2 de una vacuna de ARNm COVID-19

en comparación con el riesgo 22-42 días después de la segunda dosis, particularmente entre los hombres más jóvenes después de la segunda dosis.

Se evaluó también el balance beneficio-riesgo, comparando los beneficios esperados tras la vacunación completa con el riesgo de miocarditis en varones menores de 30 años de edad, en los 7 días siguientes a la vacunación, por cada millón de segundas dosis de vacuna de ARNm (tabla 6.4).

Tabla 6.4. Número individual de casos de miocarditis esperados y observados por sexos

TABLE 2. Individual-level estimated number of COVID-19 cases and COVID-19–associated hospitalizations, intensive care unit admissions, and deaths prevented after use of 2-dose mRNA COVID-19 vaccine for 120 days and number of myocarditis cases expected per million second mRNA vaccine doses administered, by sex and age group* — United States, 2021

	No. per million vaccine doses administered in each age group (yrs)†				
Sex/Benefits and harms from mRNA vaccination	**12–29**	**12–17**	**18–24**	**25–29**	**≥30**
Male					
Benefit					
COVID-19 cases prevented§	11,000	5,700	12,100	15,200	15,300
Hospitalizations prevented	560	215	530	936	4,598
ICU admissions prevented	138	71	127	215	1,242
Deaths prevented	6	2	3	13	700
Harms					
Myocarditis cases expected¶	39–47	56–69	45–56	15–18	3–4
Female					
Benefit					
COVID-19 cases prevented§	12,500	8,500	14,300	14,700	14,900
Hospitalizations prevented	922	183	1,127	1,459	3,484
ICU admissions prevented	73	38	93	87	707
Deaths prevented	6	1	13	4	347
Harm					
Myocarditis cases expected¶	4–5	8–10	4–5	2	1

Abbreviations: ICU = intensive care unit; VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System.
* This analysis evaluated direct benefits and harms, per million second doses of mRNA COVID-19 vaccine given in each age group, over 120 days. The numbers of events per million persons aged 12–29 years are the averages of numbers per million persons aged 12–17 years, 18–24 years, and 25–29 years.
† Receipt of 2 doses of mRNA COVID-19 vaccine, compared with no vaccination.
§ Case numbers have been rounded to the nearest hundred.
¶ Ranges calculated as ±10% of crude VAERS reporting rates. Estimates include cases of myocarditis, pericarditis, and myopericarditis.

Los CDC advierten de que no se han contabilizado otros potenciales beneficios de la vacunación como: la contribución a la inmunidad comunitaria, la reducción de la probabilidad de aparición de nuevas variantes virales, la reducción del riesgo de impacto sobre el sistema educativo y la concentración del beneficio en los colectivos socialmente desfavorecidos que son los que más carga de enfermedad sufren.

Entre los pacientes de un gran sistema de salud israelí que habían recibido al menos una dosis de la vacuna BNT162b2 ARNm, la incidencia estimada de miocarditis fue de 2,13 casos por cada 100 000 personas[32]; la mayor incidencia fue entre los pacientes varones entre las edades de 16 y 29 años. La mayoría de los casos de miocarditis fueron de gravedad leve o moderada. La incidencia de miocarditis, aunque baja, aumentó después de la recepción de la vacuna BNT162b2, particularmente después de la segunda dosis entre los receptores varones jóvenes.

6.4.3. Información de la Agencia Española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) de farmacovigilancia en España

El resumen del 10º informe de farmacovigilancia del día 16 de noviembre de 2021 refiere:

- El PRAC *(Pharmacovigilance Risk Assessment Commitee)* de la EMA ha concluido que no existe suficiente evidencia de una posible relación causal entre la exposición a la

vacuna de Pfizer, Moderna, AZ y Janssen y los casos de síndrome inflamatorio multisistémico. Este aspecto de seguridad continuará bajo estrecha vigilancia y se tomarán las medidas apropiadas en caso necesario.

- Se ha identificado como posible relación de las vacunas de ARNm (Comirnaty, Spikevax) la aparición de miocarditis y pericarditis.
- En base a la evaluación de la información disponible, el PRAC ha concluido que no existe suficiente evidencia que apoye una posible relación causal entre esta vacuna y la aparición de trastornos menstruales con la vacuna de Janssen.
- Se ha identificado como posible reacción adversa con frecuencia desconocida la trombosis de senos venosos cerebrales sin trombocitopenia para Vaxzevria.

En este informe se refieren las notificaciones de acontecimientos adversos que han ocurrido después de recibir una vacuna, no necesariamente son causados por la vacuna.

Información detallada en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/10o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/

6.5. ¿Qué pauta de vacunación es la más adecuada?

En los ensayos clínicos de fases 1 y 2 se comparan distintas pautas y dosis de vacuna, y de ahí se deriva la pauta que cada vacuna indica en su ficha técnica.

En la página web del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) hacen el siguiente comentario respecto a las pautas mixtas:

"El ECDC y la EMA declaran no estar en condiciones de hacer recomendaciones sobre estas pautas mixtas, pero recuerdan que es una práctica con fundamentos científicos, y para la que, en el caso de la COVID-19, ya se cuenta con datos preliminares favorables, como:

- *España: pauta Vaxzevria + Comirnaty (Borobia AM, 2021[33], comentado en Duarte-Salles T, 2021[34]).*
- *Alemania: pauta Vaxzevria + Comirnaty (Gross R, 2021[35]) y pauta Vaxzebria + Comirnaty frente a dos dosis de Comirnaty (Hillus D, 2021[36]).*
- *Reino Unido: distintas combinaciones de Vaxzevria y Comirnaty (Liu X, 2021[37]).*

Otras referencias, aparte de las citadas por el ECDC & EMA, también apuntan en el mismo sentido: dos dosis de Vaxzevria frente a Vaxzevria + Comirnaty (Barros-Martins J, 2021[38]), Vaxzevria y Spikevax (Normark J, 2021[39]), y Vaxzevria y cualquier vacuna de ARNm frente a dos dosis de las vacunas de ARNm (Schmidt T, 2021[40])".

En el caso del Reino Unido, el retraso de la segunda dosis ha respondido, además de la limitada disponibilidad de vacunas, a una estrategia específica según la cual estimaron más beneficioso administrar una dosis de vacuna a más personas en menos tiempo frente a vacunar con dos dosis a una proporción menor de la población. Para la vacuna Vaxzebria, un estudio señaló que un intervalo de 90 días entre dosis podría ofrecer una cierta ventaja, lo que ha llevado a

numerosos países a demorar la segunda dosis un tiempo variable (4 a 12 semanas, según la ficha técnica)[3].

6.6. ¿Qué grupos de población deberían recibir la vacuna contra el SARS-CoV-2?

En el momento actual se han vacunado de forma universal con las vacunas recomendadas por el Ministerio de Sanidad para cada grupo etario, a la población mayor de 12 años, que es en la que hay evidencias de eficacia y seguridad vacunal. En breve se piensa incorporar al grupo de escolares entre 5 y 12 años.

6.6.1. Vacunación en embarazadas

¿Es segura la vacuna del Covid-19 en embarazadas?

No hay reporte de efectos secundarios especiales en embarazadas tras la vacunación[41,42]. La JVCI (*Joint Commitee on Vaccination and Immunisation* del Reino Unido) recomienda la vacunación de las mujeres embarazadas con la vacuna de ARNm (Pfizer/Moderna) ya que no plantean problemas de seguridad, consideran que el beneficio es mayor que el riesgo, se basan en datos publicados en los EE.UU. en el *V-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry (Public Health England. JCVI issues new advice on COVID-19 vaccination for pregnant women. Press release. 16 April 2021).*

En un estudio de casos y controles entre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna de Pfizer[43] (n=390) frente a mujeres vacunadas no embrazadas (n=260), no se describieron diferencias significativas en las reacciones locales ni generales en ambos grupos, no existieron efectos adversos graves y las complicaciones obstétricas (aunque el estudio no fue realizado con este fin al no existir grupo de comparación de embrazadas no vacunadas), fueron comparables a las de la población general. La inmunogenicidad fue buena, ya que todas la embrazadas vacunadas tenían títulos de IgG protectores, pero menores estadísticamente ($p<0,001$) que el grupo control. No difirieron estadísticamente según el trimestre de vacunación y no se asociaron con la edad gestacional en el momento de la vacunación.

En un estudio de cohortes[44] prospectivo con escaso tamaño muestral realizado en mujeres embrazadas (n=30), madres lactantes (n=16) y 57 no embarazadas, vacunadas todas con vacunas ARNm, describen que la repuesta de anticuerpos neutralizantes es buena en todas ellas con trasferencia positiva en el RN. Aunque los títulos de anticuerpos contra las variantes de interés B.1.1.7 alfa y B.1.351 beta del SARS-CoV fueron menores, las respuestas de las células T se conservaron contra las variantes virales.

Datos publicados en The New England Journal of Medicine[45] recopilan la información de tres registros nacionales de seguridad de vacunas de USA (v-safe, v-safe pregnancy y VAERS) aportando datos sobre un total de 35 691 embarazadas entre 16 a 54 años vacunadas con vacunas ARNm (Pfizer o Moderna en la misma proporción). Describen que el dolor local fue más frecuente en las embarazadas frente a las no embarazadas y, por el contrario, el dolor de cabeza,

las mialgias, los escalofríos y la fiebre fueron menos frecuentes. De las 3958 embarazadas registradas en v-safe, 827 habían completado la gestación en el momento del estudio presentando en 104 casos abortos espontáneos (12,6%) antes de las 20 semanas (siendo 96 de los 104 abortos antes de las 13 semanas). Otros efectos perinatales observados fueron prematuridad (antes de las 37 semanas) en un 9,4%, recién nacidos pequeños para la edad gestacional en un 3,2%, anomalías congénitas en un 2,2 % (de estas ninguna había recibido la vacuna en el momento de la periconcepción o en el primer trimestre), y no se notificaron muertes neonatales. De forma indirecta se compararon estos resultados con datos de incidencias de estos eventos obstétricos publicadas previamente a la pandemia COVID-19 en población no vacunada, encontrando que no difieren. Estos resultados tienen la debilidad de que la comunicación a estos registros es voluntaria, y que la comparación de efectos adversos obstétricos se realiza con datos pre-pandemia en lugar de con un grupo controlado.

¿Está indicada la vacuna del Covid-19 en embarazadas?

El riesgo de enfermedad Covid-19 grave es mayor en embarazadas, especialmente si tienen factores de riesgo como diabetes u obesidad[41,42]. En un informe el MMVR[46] sobre 1 300 938 mujeres con infección sintomática confirmada para el SARS-COV2, de edad comprendida entre 15 a 44 años, se incluyeron 5,7% de embarazadas (23 434). Ajustando por edad, raza, etnia y patologías médicas subyacentes las embarazadas tenían significativamente mayor probabilidad de ingresar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (10,5 frente a 3,9 por 1000 casos; riesgo relativo ajustado (RRa: 3,0; IC 95: 2,6 a 3,4), recibir ventilación invasiva (2,9 frente a 1,1 por 1000 casos; RRa: 2,9; IC 95: 2,2 a 3,8), recibir oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (0,7 versus 0,3 por 1000 casos; RRa: 2,4; IC 95: 1,5 a 4,0), y de muerte (1,5 versus 1.2 por 1000 casos; RRa: 1,7; IC 95: 1,2 a 2,4), estos datos podrían estar sesgados hacia el valor nulo al ser un estudio observacional retrospectivo donde las declaraciones se realizan de forma voluntaria.

Por todo ello, estaría indicado ofrecer la vacunación aun sin tener evidencia de seguridad en el feto.

¿Existen datos de eficacia/efectividad de las vacunas Covid-19 en embarazadas?

En un estudio de cohortes retrospectivo[47] realizado en Israel entre mujeres embarazadas vacunadas con la primera dosis de Pfizer y mujeres no embrazadas no vacunadas, se encontró que las embrazadas vacunadas se infectaron un 78% menos (RRa: 0,22 (IC 95: 0,11 a 0,43), no se describieron efectos adversos graves.

Un estudio de cohortes[48] donde se vacunó a mujeres embarazadas mayores de 16 años y se comparó con mujeres embrazadas no vacunadas, se encontró una efectividad parecida en la población general. La efectividad estimada entre los 7 a 56 días después de la segunda dosis fue del 96% (IC 95: 89% a 100%) para cualquier infección documentada, 97% (IC 95: 91% a 100%) para infecciones con síntomas documentados y 89% (IC 95: 43% a 100%) para hospitalización relacionada con COVID-19. Solo se observó un evento de enfermedad grave en el grupo no vacunado y ninguna muerte.

¿Existen datos de protección del RN después de la administración de vacunas contra SARS-Cov-2 en embarazadas?

Hay trasferencia de anticuerpos tras infección COVID-19, tanto en cordón umbilical como en el recién nacido, que disminuyen a las 6-11 semanas y anticuerpos presentes en leche materna[49]. Un estudio de cohortes en Israel[50,51] comparando la respuesta serológica de embarazadas vacunadas con la vacuna Pfizer frente a las que tuvieron la enfermedad durante el embarazo describen traspaso placentario de AC IgG al recién nacido, con títulos más altos si la vacunación era en el segundo trimestre, sin diferencias estadísticamente significativas entre las vacunadas y las que pasaron la enfermedad durante el embarazo. Como debilidad, no aportan pacientes graves, lo que podría disminuir la magnitud del efecto y que es un estudio serológico y no sabemos si esa respuesta condiciona resultados clínicos en los neonatos.

En un trabajo observacional[52] realizado en embrazadas infectadas de COVID-19 durante el embarazo, el título de anticuerpos neutralizantes se mantuvo estable, mientras que se observó una disminución significativa en los anticuerpos no neutralizantes después de las 16 semanas de gestación. Todos los recién nacidos de mujeres que desarrollaron anticuerpos IgG mostraron la presencia de los mismos anticuerpos en la sangre del cordón arterial.

¿Es aceptada la vacunación contra el Covid-19 durante el embrazo?

Las cifras de aceptación a la vacuna COVID-19 son muy bajas en un estudio transversal realizado en Suiza tras la primera ola. Sólo el 29,7% de las mujeres embarazadas y el 38,6% de las mujeres lactantes estaban dispuestas a vacunarse contra el SARS-CoV-2. Se muestran más predispuestas a aceptar aquellas que tienen más de 40 años, y las que ya se vacunaron de la gripe, sobre todo si lo hicieron en el tercer trimestre[53].

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad global de la evidencia para las vacunas contra SARS-CoV-2 es moderada en todas las edades incluyendo a niños y adolescentes.

La evidencia procede de ensayos clínicos aleatorizados y enmascarados, bien diseñados, pero no ha concluido el seguimiento de los pacientes (tablas de síntesis de la evidencia en el anexo).

La eficacia y efectividad de la vacunación demostrada en los ensayos clínicos y en los estudios poblacionales y los efectos adversos en general leves o moderados, hace que el balance riesgo beneficio sea positivo hacia la vacunación de la población.

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	Las cuatro vacunas de las que disponemos resultados de la fase 3 de investigación muestran eficacia de entre un 66,7% y un 95,0% para la prevención de la COVID-19 sintomática.

Calidad baja	Las vacunas muestran eficacia próxima al 100% frente a la COVID-19 grave
Calidad moderada	La eficacia para la prevención de la COVID-19 asintomática y para la transmisión de la infección por SARS-Cov-2 no está claramente demostrada
Calidad moderada	Los datos de eficacia y seguridad en mayores de 60 años no muestran menor eficacia o seguridad que en grupos de edad más jóvenes
Calidad moderada	Los datos de eficacia en población adolescente, a partir de 12 años, son cercanos al 100%, con seguridad e inmunogenicidad comparables a otras poblaciones.
Calidad moderada	Las vacunas han mostrado que son seguras, con efectos secundarios transitorios, generalmente leves o moderados. Son excepcionales los efectos adversos graves.
Calidad moderada	Los datos de eficacia en embarazadas son comparables con la población general sin objetivar efectos adversos en el feto y embarazadas

Recomendaciones

Las vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 parecen seguras y eficaces, con una calidad de la evidencia moderada. Existen datos de eficacia, inmunogenicidad y seguridad en adolescentes mayores de 12 años y están en marcha estudios en mayores de 5 años de los que en breve plazo se conocerán los resultados.

No obstante, y a pesar de las limitaciones que presentan estos ensayos clínicos, la situación de pandemia actual con gran amenaza para la salud pública y la gran pérdida de vidas que produce la enfermedad por SARS-CoV-2, hace que el balance riesgo beneficio sean favorable a la vacunación. Por tanto, se formula la siguiente recomendación:

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda la administración de las vacunas disponibles en tiempo y lugar según las recomendaciones y priorización establecidas por las distintas administraciones sanitarias

Tabla 6.5. Tabla GRADE, estudios sobre vacunas de vector viral no replicante

							Resumen de resultados					
		Limitaciones						Efecto				
Nº Estudios	Diseño	Riesgo Sesgo	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras	Nº pacientes	Riesgo basal	Efecto relativo	Efecto absoluto	Calidad final	Importancia
Medida resultado 1: Eficacia de la vacuna												
2[a]	ECA	-1					37044	2,41%	RR 0,26 (0,21 a 0,31)	NNT 56 (49 a 66)	moderada	importante
Medida resultado 2: Seguridad de la vacuna (efectos adversos graves) *												
1[b]	ECA	-1					21862	0,42%	RR 0,65 (0,39 a 1,07)		moderada	importante
2[c]	ECA	-1					24244	1,06%	RR 0,83 (0,64 a 1,07)		moderada	importante

[a] Voysey 2021, Logunov 2021.
[b] Logunov 2021.
[c] Voysey 2021, Ramasamy 2020,
*Se dan por separado los resultados de seguridad de la vacuna Sputnik V y de la de ASTRA-ZENECA ya que el GC de la primera es placebo y de la segunda la vacuna menACWY

Tabla 6.6. Tabla GRADE, estudios sobre vacunas ARN mensajero

							Resumen de resultados					
		Limitaciones						Efecto				
Nº Estudios	Diseño	Riesgo Sesgo	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras	Nº pacientes	Riesgo basal	Efecto relativo	Efecto absoluto	Calidad final	Importancia
Medida resultado 1: Eficacia de la vacuna												
2[a]	ECA	-1					68126	1,02%	RR 0,06 (0,03 a 0,09)	NNT 104 (94 a 118)	moderada	importante
Medida resultado 2: Seguridad de la vacuna (efectos adversos graves) *												
2[a]	ECA	-1					21862	0,55%	RR 1,09 (0,9 a 1,32)		moderada	importante

[a] Polack 2020, Baden 2020

Tabla 6.7. Tabla GRADE, vacunas ARN mensajero en población adolescente

		Limitaciones					Resumen de resultados				
								Efecto			
Nº Estudios	Diseño	Riesgo Sesgo	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras	Nº pacientes	Efecto relativo	Efecto absoluto	Calidad final	Importancia
Medida resultado 1: Eficacia de la vacuna											
2[a]	ECA	-1					5685	RR 0,028 (0,004 a 0,209)	NNT 104 (73 a 181)	moderada	importante
Medida resultado 2: Seguridad de la vacuna (efectos adversos graves)											
2[a]	ECA	-1					3604		Riesgo absoluto grupo intervención 0,055% (0 a 0,132)	moderada	importante

[a]Ali 2021, Frenk 2021

Bibliografía

1. Oxford Vaccine Centre. A phase II study of a candidate COVID-19 vaccine in children (COV006) [Internet]. ISRCTNregistry. 2021 [cited 2021 Feb 25]. Available from: https://www.isrctn.com/ISRCTN15638344
2. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2020;S0140-6736:32661–1.
3. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet (London, England). 2021;S0140-6736.
4. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet (London, England). 2020;396:1979–93.
5. Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, Tukhvatulin AI, Zubkova O V, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet (London, England). 2021;397:671–81.
6. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2021;384:2187–201.
7. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2021;385:1172–83.
8. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326:35–45.
9. Bueno SM, Abarca K, González PA, Gálvez NMS, Soto JA, Duarte LF, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in a Subgroup of Healthy Adults in Chile. Clin Infect Dis. 2021;
10. R. Palacios. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study. SSRN Electron J. 2021;
11. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383:2603–15.
12. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. 2021;385:239–50.
13. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021;384:403–16.
14. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. 2021;
15. Grupo de trabajo de efectividad de vacunación COVID-19. Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en España. 2º informe, 13 de octubre de 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 23]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Efectivida d_VacunacionCOVID-19_Espana.pdf
16. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19. Estrategia de vacunación frente a COVID19 en España, 2 de noviembre de 2021. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 23]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covi

d19/Actualizaciones_EstrategiaVacunacionCOVID-19.htm

17. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. N Engl J Med. 2021;385:1761–73.

18. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. N Engl J Med. 2021;

19. Olliaro P, Torreele E, Vaillant M. COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness-the elephant (not) in the room. The Lancet Microbe. 2021;2:e279–80.

20. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med. 2021;284:1412–23.

21. Higdon M, Wahl B, Jones CB, Rosen JG, Truelove SA, Baidya A. A systematic review of COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 infection and disease. medRxiv Prepr Serv Heal Sci. 2021;

22. ECDC (European Center of Disease Control). Risk assessment: SARS-CoV-2 - increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 28]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-variants-vaccine-fourteenth-update-february-2021

23. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. Lancet (London, England). 2021;398:1407–16.

24. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. N Engl J Med. 2021;

25. Monge S, Olmedo C, Alejos B, Lapeña MF, Sierra MJ, Limia A, et al. Direct and Indirect Effectiveness of mRNA Vaccination against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Long-Term Care Facilities, Spain. Emerg Infect Dis. 2021;27:2595–603.

26. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. Lancet (London, England). 2021;397:1646–57.

27. Baraniuk C. How long does covid-19 immunity last? BMJ. 2021;373:n1605.

28. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. N Engl J Med. 2021;

29. Chen M, Yuan Y, Zhou Y, Deng Z, Zhao J, Feng F, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Infect Dis poverty. 2021;10:94.

30. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. BMJ. 2021;373:n1114.

31. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:977–82.

32. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. N Engl J Med. 2021;

33. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet (London, England). 2021;398:121–30.

34. Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D. Heterologous vaccine regimens against COVID-19. Lancet (London, England). 2021;398:94–5.

35. Gros R. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. medRxiv Prepr Serv Heal Sci. 2021;

36. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021;9:1255–65.

37. Liu X, Shaw RH, Stuart AS V, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. Lancet (London, England). 2021;398:856–69.

38. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov M V, Morillas Ramos G, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. Nat Med. 2021;27:1525–9.

39. Normark J, Vikström L, Gwon Y-D, Persson I-L, Edin A, Björsell T, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. N Engl J Med. 2021;385:1049–51.

40. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. Nat Med. 2021;27:1530–5.

41. Di Mascio D, Buca D, Berghella V, Khalil A, Rizzo G, Odibo A, et al. Counseling in maternal-fetal medicine: SARS-CoV-2 infection in pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;57:687–97.

42. Sculli MA, Formoso G, Sciacca L. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating diabetic women. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31:2151–5.

43. Bookstein Peretz S, Regev N, Novick L, Nachshol M, Goffer E, Ben-David A, et al. Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;58:450–6.

44. Collier A-RY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. JAMA. 2021;325:2370–80.

45. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med. 2021;384:2273–82.

46. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:1641–7.

47. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. JAMA. 2021;326:728–35.

48. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. Nat Med. 2021;27:1693–5.

49. Rathberger K, Häusler S, Wellmann S, Weigl M, Langhammer F, Bazzano MV, et al. SARS-CoV-2 in pregnancy and possible transfer of immunity: assessment of peripartal maternal and neonatal antibody levels and a longitudinal follow-up. J Perinat Med. 2021;49:702–8.

50. Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, Nahum Sacks K, Schreiber L, Suissa-Cohen Y, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. J Clin Invest. 2021;131:e150319.

51. Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, Nahum Sacks K, Schreiber L, Suissa-Cohen Y, et al.

Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. J Clin Invest. 2021;131:e154834.

52. Cosma S, Carosso AR, Corcione S, Cusato J, Borella F, Antonucci M, et al. Longitudinal analysis of antibody response following SARS-CoV-2 infection in pregnancy: From the first trimester to delivery. J Reprod Immunol. 2021;144:103285.

53. Stuckelberger S, Favre G, Ceulemans M, Nordeng H, Gerbier E, Lambelet V, et al. SARS-CoV-2 Vaccine Willingness among Pregnant and Breastfeeding Women during the First Pandemic Wave: A Cross-Sectional Study in Switzerland. Viruses. 2021;13:1199.

Anexos. Tablas de síntesis de la evidencia y de valoración de sesgos.

2. Clínica

Tabla A2.1.1 Tabla resumen de la evidencia de los estudios sobre clínica, revisiones sistemáticas

Estudio y localización	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Meena[18] 2020 País: China (N: 21), Italia (N: 2), Corea (N: 2), EEUU (N: 1 y España (N: 1). RS.	**CI**: (i) < 19 a infección confirmada SARS-CoV-2 (ii) con resultados de clínica, gravedad y/o lab (iii) cohortes, transversales, caso-control y series de casos. Cartas con datos previos. **CE**: series < 9 casos, (ii) sólo datos neonatales (iii) otros serotipos coronavirus (iv) revisiones narrativas o sistemáticas (v). Conferencias (vi) editoriales. **FB** 10 mayo. **BD** 4 MEDLINE, EMBASE, Web of Science y CENTRAL **BM**: SI	**N: 27** estudios (5 para MA), n:4857 Porcentaje de asintomáticos en 17 estudios. En 23 (n=1330) datos de frecuencia de fiebre y tos, respiración rápida (n: 966), coriza (n: 1095), dolor de garganta (n: 1012), mialgias (n: 418), cefalea (n: 546) hipoxia (n: 405). Diarrea (n: 1102), vómitos (n: 1067) y dolor abdominal (n: 604). Datos sobre gravedad: para leve moderado en 10 estudios (n: 1224) y en 19 estudios para grave y crítico (n: 1677). **VC**: Newcastle-Ottawa. La calidad global de GRADE fue muy baja por ser estudios pequeños, con gran heterogeneidad y sesgo de publicación	**MP**: sintetizar los datos clínicos y analíticos sobre la COVID-19 en niños. Edad media: 6,4 años (RIQ: 1 mes a 19 años). Varones 57%. Confirmación microbiológica: incluyen casos confirmados COVID-19 sin aportar información del método diagnóstico empleado. La serie más grande, 34% (728/2135), RT-PCR positivas Síntomas: asintomáticos: 23%; (IC95:17 a 30%). Fiebre: 49% (IC95: 41 a 58), tos 45% (IC95: 39 a 51), respiración rápida 11% (IC95: 6 a 17), coriza 20% (IC95: 13 a 26), dolor de garganta 14% (IC95: 7 a 21), mialgias 10% (IC95: 1 a 18), cefalea 10% (IC95: 1 a 19) e hipoxia 2% (IC95: 1 a 3). Diarrea 9%, vómitos 6% y dolor abdominal 4%. Datos de gravedad: leve 40% (IC95: 26 a 52%), moderado 56% (IC95: 40 a 72%). El 3% (IC95: 1 a 5%) presentó enfermedad grave con hipoxia, disnea y cianosis. Un 1% (IC95: 0,1 a 2%) cuadro crítico (distrés respiratorio agudo, fracaso respiratorio, shock, encefalopatía, infarto agudo de miocardio y/o lesión renal aguda). VM: 0,7%. Sólo un estudio relacionó más gravedad en pacientes de menor edad.	**Conclusión principal**: cuadros leves moderados con predominio de fiebre, síntomas respiratorios y gastrointestinales **Limitaciones (sesgos):** sesgo de publicación. Estudios anteriores a 1 mayo: no inclusión de SIM-PedS. Sesgo de selección, la mayoría series asiáticas. 9 estudios de baja calidad. Datos clínicos y de gravedad de distinto porcentaje de estudios. Elevada heterogeneidad, que cuestiona la idoneidad del MA

Estudio y localización	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Panda PK[83]. 2020 País: China (N=13), Italia (N=4), EEUU, Francia e Inglaterra (N=1) Diseño RS.	**CI**: artículos originales, casos clínicos, series de casos con ≥10 casos pediátricos (<18 años) de COVID-19 confirmado con descripción de complicaciones neurológicas en al menos un caso. **CE**: revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, editoriales, estudios con otros serotipos de coronavirus y casos incluidos de niños con patología neurológica de base. **FB: 12 julio 2020** **BD:**(PubMed, Embase, Web of Science, medRxiv, bioRxiv BM: SÍ	**n= 21** (16 series de casos o estudios prospectivos/retrospectivos y 5 casos clínicos). **N**=3707. Manifestaciones neurológicas específicas (mialgias, cefalea, astenia) [MNI]: **n**=14; **N**=2260. Manifestaciones neurológicas específicas (convulsiones, encefalopatía, signos meníngeos, alteraciones visuales, alteración de algún par craneal) [MNE]: N=12 (7 estudios y 5 casos clínicos); n= 444. Calidad: Guías CARE para los casos clínicos y Newcastle-Ottawa para el resto) y de riesgo de sesgos (GRADE): 5 baja, 11 aceptable, 5 buena.	**MP:** 623 (16,7%) tuvieron manifestaciones neurológicas: 581 (15,6%) MNI, 42 (1%) con MNE. - METANÁLISIS SOBRE PREVALENCIA DE SÍNTOMAS: astenia/ mialgias (11 estudios, COVID-19 leve): 14,3% (IC 95: 13,1 a 15,6%; **I^2: 35%, p: 0,006),** Cefalea (8 estudios, COVID-19 leve): 3,7% (IC95: 3,1 a 4,4%; **I^2: 31%; p: 0,01). Convulsiones** (7 estudios, COVID-19 grave): 3,1% (IC95: 1,8 a 5,4%; **I^2: 27%; p: 0,02). Encefalopatía** (5 estudios, COVID-19 grave): 12,6% (IC95: 8,7 a 17,9%; **I^2: 59%; p: 0,001).**	**Conclusión principal:** las manifestaciones neurológicas aparecen en el 16,7% de los casos de COVID-19 en niños y en general son inespecíficas y leves. **Limitaciones (sesgos):** Heterogeneidad: alta. Sesgo de selección: el objetivo de los estudios primarios no eran las manifestaciones neurológicas. Calidad de los estudios incluidos variable. Posible sobrerrepresentación de estudios de China.

4

[4] **Lista de abreviaturas**: a: años; BD: bases de datos; BM: búsqueda manual; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; DT desviación típica; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; Es: especificidad; ETS: enfermedades de transmisión sexual; EEUU: Estados Unidos de América; FB: fecha de búsqueda; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; G1: grupo 1; G2: grupo 2; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: hazard ratio (cociente de riesgos instantáneos); I^2: índice de heterogeneidad (%); IC 95: intervalo de confianza del 95%;IMD: inmunodeficiencia; MA: Metanálisis; MP: medida principal; n= número de estudios; N= número de pacientes; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; NOS: Newcastle Ottawa Scale; NF: nasofaríngeo; pac: paciente; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PI: prueba índice; PIM-2: pediatric index of mortality 2; PR: prueba de referencia; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RIQ: rango intercuartílico; RN: recién nacido. RNPT: Recién nacido pretérmino. RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo; RS: revisión sistemática; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; Se: sensibilidad; SIM-PedS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2; UCI: unidad de cuidados intensivos; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal; VC= valoración de la calidad de los estudios; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

Tabla A2.1.2 Tabla resumen de la evidencia de los estudios sobre clínica, otros estudios

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Chao JY[1] 2020 EEUU Estudio transversal retrospectivo unicéntrico	**CI**: Niños (1 mes a 21 años de edad) hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 (por serología o por RT-PCR) entre 15/03 y 13/04/2020.	**MP:** describir la clínica y los FR para enfermedad grave COVID-19 **N: 46** (de 196 testados en urgencias: 67 (34,5%) positivos; de estos, 21 fueron dados de alta y no se incluyeron en el estudio). Edad media 13,1 años (RIQ: 0,4 a 19,3). Varones 69,6% G1: Planta hospitalización: N: 33 - Edad media 3,6 años (RIQ: 0,1 a 17,2 años). Varones 69,6%. - Etnia: blanca 3%, negra 9%, latina 78,8%, otras 9,1% - Comorbilidades: obesidad 27,3%, asma 24,2%, inmunodeficiencia 3%, epilepsia 3%. - Síntomas: tos 57%, dificultad respiratoria 30,3%. G2: UCI: N: 13. - Edad media 14,8 años (RIQ: 11,6 a 15,9 años). Varones 61,5 % - Etnia: blanca 15,4%, negra 15,4%, latina 23,1%, otras 46% - Comorbilidades: obesidad 23,1%, asma 23,1%, inmunodeficiencia 7,6%, epilepsia 23,1%, neoplasia 7,6%, cardiopatía 7,6%. - Síntomas: tos 69,2%, dificultad respiratoria 99,3%. No diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en índice de masa corporal, patología de base, características sociodemográficas. Solo dificultad respiratoria (p<0,001) Mortalidad: 1 caso (2,2%); cáncer metastásico.	**Conclusión principal:** única variable relacionada con ingreso en UCI: dificultad para respirar. **Limitaciones (sesgos):** Motivos de hacer RT-PCR y de ingreso no descritos. Sólo se describen síntomas respiratorios. Unicéntrico: podría afectar validez externa.
Debiasi R[2] 2020 EEUU Estudio transversal retrospectivo unicéntrico	**CI**: pacientes < 22 años con clínica y RT-PCR+ para COVID-19, periodo, 15 marzo a 30 abril 2020	**MP**: clínica paciente COVID-19 con ingreso vs no ingreso y paciente crítico vs no crítico. **N= 177**. Edad, mediana: 9,6 años (RIQ: 0,1 a 34,2). Varones 52%. Raza/etnia: asiático 5.6%, negra 4%, blanca 34,4%, latino/hispano 50,4%. Confirmación microbiológica: todos RT-PCR positiva Comorbilidad: total 39%, en no ingreso 32%, en ingresos 63%. Total: asma 20%, diabetes mellitus 3%, neurológico 6%, obesidad 2%, cardiológico 3%, hematológico 3% y oncológico 1%. Clínica: síntomas respiratorios 76%, tos, 56%, dificultad respiratoria 15%, fiebre 66%. Diarrea o vómito 15%. Mialgias 14%. Dolor torácico 9%. Anosmia o ageusia 9% y cefalea 14%. Fiebre: no diferencias entre ingresados o no (77% vs 62%; p: 0,46). La dificultad respiratoria más frecuente en ingresados que no (26% vs 12%; p: 0,04). Síntomas respiratorios menos graves en no ingresados (dolor de garganta y congestión (p: 0,004), tos (p: 0,003) y dolor de cabeza (p: 0,01). Ingresos: 25%, pacientes no críticos: 70% y críticos: 5%. Los < 1 a y > 15 años son el 32% de los ingresos; > 15 a son 64% de los críticos.	**Conclusión principal**: más ingresos en < de 1 año y en > 15 a más pacientes críticos en > 15 años. **Limitaciones (sesgos):** Retrospectivo. Ausencia de grupo control. Grupos pequeños para detectar diferencias. Sobrerrepresentación de pacientes > 15 años y de críticos. Estudio unicéntrico (puede afectar validez externa).

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Derespina KR[54] 2020 Nueva York, EEUU Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico	**CI:** Niños (1 mes a 21 años de edad) ingresados en UCI con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 (por serología o por RT-PCR) entre el 14/03 y 02/05/2020.	**N**: **70;** G1 (SDRA): 21 [30%], G2 (no SDRA): 49 [70%]). Edad media 15 años (RIQ: 9 a 19). Varones 61,4% - Confirmación microbiológica: no detallada - Etnia: latina 38,6%, negra 32,9%, blanca 10%, otras 18,6%. - Comorbilidades: obesidad 30,3%, respiratoria 24,3%, cardiaca 5,7%, oncohematológica/inmunodepresión 17,1%, diabetes 12,9%, neurológico 14,3%. ≥2 comorbilidades: 25,7%, ≥3 comorbilidades 2,9%. -Síntomas: fiebre 72,9%, tos 71,4% disnea 64,3%, náuseas o vómitos 34,3%, diarrea 25,7%, cefalea 21,4%, mialgias 18,6%, rinorrea 12,9%. Hipoxia 67,1%, shock 7,1%, daño renal 10%. - Disnea único síntoma con diferencias significativas entre G1 y G2 (90,5% y 53,1% respectivamente). - A los 28 días de ingreso: alta a domicilio 78,6%, ingresados en UCI 12,9%, ingresados en planta 5,7%. - Mortalidad 2,9% (dos niños, uno con osteosarcoma terminal, otro con hemoglobinopatía). Exceso de tasa de mortalidad estandarizada a los 14 y 28 días de ingreso de 3,4 para la predicha por puntuación basal PIM-2	**Conclusión principal:** los pacientes en UCI por COVID-19 tienden a ser adolescentes y tener comorbilidades. La presencia de disnea aumenta el riesgo de SDRA y el SDRA aumenta el tiempo de ingreso **Limitaciones (sesgos):** - Notificación voluntaria de casos. - Previo a descripción del SIM-PedS. - Sólo casos de Nueva York. - Sesgos inherentes a estudio retrospectivo.
Gaborieau L[10] 2020 Francia Estudio transversal retrospectivo multicéntrico	**CI**: pacientes < 18 años ingresados con infección COVID-19 confirmada o con alta sospecha. 23 hospitales pediátricos. 23 marzo a 10 mayo CE: pacientes no testados, no ingresados o > 18 años.	MP clínica y pronóstico paciente ingresados por COVID-19. **N=192**. Mediana edad 1 año (RIQ: 0,125 a 11). Varones 56,5 %. RT-PCR negativa en 18.2% (35). Confirmación microbiológica: infección confirmada RT-PCR NF (umbral de ciclo < 40) o alta sospecha: anosmia o disgeusia, contacto familiar, alteración tomografía pulmonar, serología positiva o afectación cardiaca. Etnia: no datos. Comorbilidad: 29,2%, anemia falciforme 8,3%, asma 5,2%, condición IMD 4,7%, RNPT 4,2%, obesidad 2,6% Clínica: fiebre 76,6%, alteración estado general 32,8%, rinorrea 3,4%, gastrointestinal 35,5%, vómitos 16,7%, diarrea 9,9%, dificultad para la alimentación 8,9%, dificultad respiratoria 25%. Anosmia, disgeusia 5,2%, dolor torácico 2,6%. Miocarditis 2,6% y Enfermedad Kawasaki 2% (calculado) Patología de base en 12,5% ingreso en UCI, VMNI 2,1%, VM 6,3%. Se describen los 35 casos con RT-PCR negativa y alta sospecha COVID-19, todos mostraron el resto de los criterios diagnósticos (6 serología +, 14 tomografía pulmonar positiva, 9 Enf Kawasaki, 2 miocarditis, exposición caso domicilio 23).	**Conclusión principal**: La mayoría clínica leve o moderada, 12,5% ingreso en uci y 3 fallecidos (1,6% Mortalidad). **Limitaciones (sesgos):** No grupo control. Elevado % de anemia falciforme. Sesgo de selección: (periodo de confinamiento y urgencias), sobrerrepresentación de cuadros más graves, no diagnóstico de asintomáticos y cuadros no ingresados. Limitación pruebas diagnósticas. Ingresos por causas diferentes a COVID-19 (14) incluyendo causa social. Coinfección en 8,3%.

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Giacomet 2020[19] Estudio transversal retrospectivo, multicéntrico Italia	**CI**: < 18 a diagnosticados de COVID-19. Periodo 21 febrero-1 mayo 2020	**MP:** datos clínicos y epidemiológicos de pacientes con infección SARS-CoV-2 ingresados. **N=127**. Mediana de edad 4,8 años (0,3 a 8,5). Varones: 65,3%. Confirmación microbiológica: en todos los casos. Datos clínicos: datos de ingresos hospitalarios Etnia no datos Comorbilidad: 15,7%, enfermedad renal 1,6%, enfermedad cardiaca 3,9%, enfermedad gastrointestinal 1,6%, obesidad 2,4%, enfermedad neurológica 1,6%, condición inmunológica 1,6%, paciente crónico complejo 0,8%. Síntomas: asintomáticos 7,9%, fiebre 82,7%, rinorrea 38,6%, tos 48%, solo síntomas respiratorios (tos/rinorrea/sibilancias/disnea) 52%, disnea 7,9%, solo síntomas gastrointestinales 28,3%, diarrea 22%, vómitos 9,4%, dolor abdominal 6,2%.La presencia de síntomas gastrointestinales se asocia con gravedad (p= 0,029). Ingresos: 8/127 (6,3 %) UCI 6/127 (4,7%) VM5 no invasiva, 1 invasiva.	**Conclusión principal**: la presencia de síntomas gastrointestinales se asocia con gravedad. La mayoría de los síntomas gastrointestinales se dieron en pacientes que desarrollaron afectación cardiaca. **Limitaciones (sesgos):** Sesgo de selección: serie hospitalaria. Sesgo de clasificación: diferentes criterios para pruebas diagnósticas durante el periodo de estudio.
Götzinger F[11] 2020 Europa Estudio transversal retrospectivo, multicéntrico (25 países, incluido España)	**CI**: ≤ 18 a diagnosticados de COVID-19. Periodo 1-24 abril 2020 77 instituciones	**MP: factores** asociados con el ingreso en UCI pacientes con COVID-19 **N=582**. Mediana de edad 5,0 años (RIQ: 0,5 a 12,0). Varones: 53,5%. Confirmación microbiológica: en todos los casos: 78%hospitalaria, 9% centros de segundo nivel y 13% en Atención Primaria. Etnia no datos Comorbilidad: 25% patología previa. Cromosomopatía 2%, enfermedad renal crónica 2%, enfermedad pulmonar crónica 2%, cardiopatía congénita 4%, neoplasia 5%, neurológico 4% y condiciones de IMD 5%. Síntomas: asintomáticos: 16%, fiebre 65%, infección tracto respiratorio superior 54 %, infección tracto respiratorio inferior 25%, gastrointestinal 22%, cefalea 28%. Ingresos 62%. UCI 8%, VM 4%. FR ingreso en UCI en análisis multivariante fueron: edad menor de 1 mes (odds ratio (OR) 5,06, (CI 95: 1,72 a 14,87; p=0,0035), sexo masculino (OR: 2,12, IC 95: 1,06 a 4,21; p=0,033), patología médica previa (OR: 3,27, (IC 95: 1,67 a 6,42; p=0,0015), datos de infección de TRI al debut (OR: 10,46 IC 95: 5,16 a 21,23; p<0,0001 Otras medidas: tasa mortalidad 0·69%, IC 95: 0,20 a 1,82); al acabar el estudio de los 578 sólo el 4% estaba sintomático o precisó soporte respiratorio.	**Conclusión principal**: en < de 18 años la COVID-19 es una infección leve, pocos casos necesitan UCI con ventilación mecánica. La mortalidad es baja. **Limitaciones (sesgos):** Sesgo selección (se comunican los que se quieren o pueden,) Más representación hospitalaria, Sesgo de clasificación: menos acceso a test diagnósticos en la comunidad, diferentes criterios para pruebas diagnósticas Coinfección viral en 5%

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Kim L[12] 2020 EEUU Transversal, retrospectivo multicéntrico (14 estados) Centers for Disease Control	**CI**: pacientes <18 años hospitalizados con COVID-19 periodo 1 marzo a 25 julio 2020	**MP:** tasa hospitalización, comorbilidades totales y por etnia, síntomas por edad. **N=576**. Edad mediana 8 años (RIQ: 9 meses a 15 años). 0-2 meses: 108/576 (18,8%), 3-5 ms: 20/576 (3,5), 6-11 ms: 29/576 (5,0), 2-4 años: 50/576 (8,7), 5-11 años: 97/576 (16,8), 12-17 años: 241/576 (41,8). Etnia: hispano 45,8%, negros 29,7%, blancos 14,1%, asiáticos o del pacífico 4,6%. Comorbilidad (N: 222): 42%. Obesidad 37,8% (N: 111), enf pulmonar crónica 18%, asma 13,5%, RNPT 15,4% (N: en 65 de 188 menores de 2 años), neurológico 14%, condición IMD 5,4%, gastrointestinal 5,4% (el mismo porcentaje que alimentación enteral), diabetes mellitus 2,7%, anemia falciforme 2,3%, cardiaco 3,2%. Síntomas**:** (N: 224) Fiebre/escalofríos todas las edades: 121/224 (54,0%); 0-2 años 50/67 (74,6%); 2-4 años: 13/24 (54,2%); 5-17 años: 58/133 (43,6%). Problemas alimentación: 22/67 (32,8%); 0-2 años: 22/67 (32,8%). Nauseas/vómitos: 69/224 (30,8%); 0-2 años 14/67 (20,9%); 2-4 años 6/24 (25,0%); 5-17 años 49/133 (36,8%). Tos: 66/224 (29,5%); 0-2 años 17/67 (25,4%); 2-4 años 3/24 (12,5%); 5-17 años 46/133 (3,.6%); congestión nasal /rinorrea: 53/224 (2,.7%); 0-2 años 22/67 (32,8%); 2-4 años 5/24 (20,8%); 5-17 años 26/133 (19,5%). Dificultad o acortamiento respiración: 50/224 (22,3%); 0-2 años 9/67 (13,4%); 2-4 años 2/24 (8,3%); 5-17 años 39/133 (29,3%). Dolor abdominal: 42/224 (18,8%); 0-2 años 2/67 (3,0%); 2-4 años 3/24 (12,5%); 5-17 años 37/133 (27,8%). Diarrea; 27/224 (12,1%); 0-2 años 5/67 (7,5%); 2-4 años 3/24 (12,5%); 5-17 años 19/133 (14,3%). Hospitalización (N: 208): media días (RIQ): 2,5 (1-5) todas las edades; 2 (1-2) de 0-2 años; 3 (1-4) de 2 a 4 años; 3 (2-6) de 5 a 17 años. Ingreso (N: 576 (0-2m) 18,8%, 3-5m 3,5%, 6-11m 5%,12-23m 5,4%, 2-4 a 8,7%, 5-11 a 16,8%, 12-17 41,8%. Ingreso UCI (N: 208) Frecuencia global y por tramos edad: 69/208 (33,2%); 19/61 (3,1%); 9/24 (37,5); 41/123 (33,3%). Días de estancia media UCI todos y por tramos edad: (RIQ): 2 (1-5); 1 (1-3); 2 (2-5); 3,5 (1-7**).** Ventilación mecánica 12/207(5,8%). 1 muerte en 5-17 años. Tasa hospitalización $8x10^5$ habs. (en < 2 a 24,8, en latinos 16,4 y en negros 10,5). Desde junio registro MISC: 9/83(10,8%). Frecuencia global y por tramos edad: neumonía; 23/208 (11,1%); 2/61 (3,3%); 2/24 (8,3%); 19/123 (15,4%) SIM-PedS: 9/83 (10,8%); 1/15 (6,7%); 5/15 (33,3%); 3/53 (5,7%); insuficiencia respiratoria aguda: 10/208 (4,8%); 0/61 (-); 3/24 (12,5%); 7/123 (5,7%); lesión renal aguda: 6/208 (2,9%); 0/61 (-); 0/24 (-); 6/123 (4,9%) Cetoacidosis diabética: 6/208 (2,9%); 0/61 (-); 0/24 (-); 6/123 (4,9%).	**Conclusión principal:** La clínica más frecuente es fiebre/escalofríos y después síntomas digestivos. La tasa acumulada de hospitalización infantil asociada a COVID-19 (8,0 por 100 000 habs.) es baja comparado con la de adultos (164,5), es superior en hispanos y negros. Uno de cada tres niños hospitalizados fue ingresado en UCI. La mortalidad es baja. **Limitaciones (sesgos):** sesgo de selección la determinación de RT-PCR depende del clínico. Datos con evolución cambiante en el tiempo**. I**nfrarregistro de datos médicos**.** Mayor exposición y menor prevención en grupos étnicos más afectados

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Korkmaz M[13] 2020 Turquía Cohortes retrospectivo unicéntrico	**CI:** pacientes < 18 años con infección COVID-19 1 hospital ciudad Bursa 5 marzo a 5 mayo 2020 **CE:** >18 a, sin seguimiento o con falta de datos	**MP**: descripción cuadros clínicos de pacientes ambulatorios o ingresados con infección confirmada COVID-19. Se tomaron RT-PCR a 5,8% de las visitas a urgencias y 79 (21,5%), fueron COVID-19 +, se sumaron 2/22 neonatos con RT-PCR +. **N=81**, 44 ingresos (54%) y 37 ambulatorios. Edad: mediana 9,50 años (RIQ: 3,16 a 15,08), Varones: 59%. Confirmación microbiológica: RT-PCR NF y OF positiva en todos los casos. Indicaciones de RT-PCR si 1 dato clínico y epidemiológico (contacto caso) o dos datos clínicos (tos, fiebre o taquipnea, alteración auscultación cardiopulmonar o sat O2 ≤92%). RT-PCR + en 81/367 Etnia; no datos Comorbilidad global: 4,9%, edema cerebral 2%, diabetes mellitus 2% y asma 2%. Síntomas: fiebre > 37,3ºC 58%, tos 52%, fatiga o mialgias 19%. Disnea o taquipnea 3%, dolor de garganta 9%, rinorrea 4%, cefalea 14%, vómitos o diarrea 4%, anosmia 1 %. No hallazgos neurológicos, no afectación cardiaca, hepática y renal. Asintomáticos 21 %. Más frecuente el ingreso de mujer y si fiebre Seguimiento clínico en ingreso y por teléfono ambulatorio, hasta que cede la clínica. Estancia media 5 días (4-10), más larga en ≤ 5 a (p: 0,01).	**Conclusión principal**: clínica COVID-19 en edad pediátrica es más leve que en adultos **Limitaciones (sesgos):** no grupo control. Retrospectivo, un solo centro (limitación validez externa). Muestra pequeña. No detección de clínica no respiratoria**.** Distintos criterios de ingreso marzo (se ingresa toda infección)
Ma N[14] 2020 China Transversal, retrospectivo, unicéntrico	**CI**: pacientes COVID-19 + ingresado Wuhan 26 enero-18 marzo 2020	**MP**: clínica general y los síntomas oculares comparando los que los presentan y los que no. **N: 216.** Edad 7,25 años (RIQ: 2,6 a 11,6), con síntomas oculares 4,1 años (RIQ: 1,1 a 10,2). Varones 62%. Confirmación microbiológica: RT-PCR NF u OF. Definen los umbrales de ciclo para el diagnóstico +/-/dudoso. Etnia; no datos. Comorbilidad: cardiaca 1,9% Síntomas: fiebre 37,5%, tos 36,6%, diarrea 5,1%, fatiga 4,6%, rinorrea 3,2%, congestión nasal 2,8%, secreción conjuntival 2,3%, congestión conjuntival 1,9%. Asintomáticos 43,1% y de éstos 14,0% síntomas oculares, 46,8% clínica leve y 53,2% moderada. De 216, 22,7% síntomas oculares, en 5, .1% secreción conjuntival, blanco mucoide 18,4%, acuosa 14,3% y purulenta amarillo-verdosa 22,4%. Congestión conjuntival 10,2%. Otras: frotamiento 38,8%, dolor 8,2%, lagrimeo 4,1% e hinchazón palpebral 8,2%. En 8 persistió el frotamiento. Si clínica sistémica (29,3% vs 14,0%; diferencia 15,3%; IC95: 9.8 a 20,7%; p: =,008) o tos (31,6% vs 17,5%; diferencia, 14,1%; IC95: 8,0% a 20,3%; p: 0,02) los síntomas oculares fueron más frecuentes. Los síntomas oculares fueron leves y se recuperaron.	**Conclusión principal**: clínica hospitalaria de fiebre, tos y síntomas oculares (secreción, frotamiento y congestión). Éstos se asociaron a síntomas sistémicos y tos. Recuperación o mejoría. **Limitaciones (sesgos):** datos de un hospital. No se hicieron cultivos ni exploración oftalmológica, subjetividad de síntomas.

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Maltezou HC[20] 2020 Estudio transversal retrospectivo, nacional. Grecia	**CI**: ≤ 18 a diagnosticados de COVID-19. Periodo 26 febrero-30 junio 2020	**MP:** datos clínicos y epidemiológicos de pacientes con infección SARS-CoV-2. **N=203**. Mediana de edad 11 años (6 días a 18,4). Varones: 52%. Confirmación microbiológica: en todos los casos. Registro nacional de casos SARS-CoV-2. Datos clínicos: encuesta de casos (cuestionario estandarizado) y datos de ingresos hospitalarios. Etnia no datos. Comorbilidad: 6%, enfermedad respiratoria crónica 0,5%, enfermedad cardiovascular 0,5%, obesidad 1%, enfermedad neurológica crónica 0,5%, prematuridad 0,5%. Síntomas: asintomáticos: 54,7%, fiebre 20,7%, febrícula 12,8%, rinorrea 12,3%, tos 11,8%, cefalea 8,3%, odinofagia 5,4%, disnea 4,9%, anosmia/ageusia 4,4%, debilidad 4,4%, mialgia 3,9%, mialgia 3,9%, disnea 3,4%, náuseas/vómitos 2,4%, artralgia 2%, dolor abdominal 1%, irritación/inquietud 0,5%. Ingresos: 11,8%. UCI 4% (1/24), 0,5% (1/203); VM no consta.	**Conclusión principal**: en < de 18 años la COVID-19 es una infección asintomática o leve. **Limitaciones (sesgos):** Sesgo de clasificación: diferentes criterios para pruebas diagnósticas durante el periodo de estudio.
Nathan N[15] Francia Transversal, retrospectivo, unicéntrico	**CI**: pacientes ingresados por COVID-19. 10 marzo a 10 mayo 2020.	**MP**: describir la clínica en pacientes ingresados por COVID-19. **N: 23**, con RT-PCR + 20 (3 RT-PCR negativas, 2 serologías +), y/o TC típica 4. Edad 4,9 años (RIQ: 0,1 a 17,6). <2 años fueron 61%; 2–10 a: 9%; >10 años: 30%. Varones 57 %. Confirmación microbiológica: RT-PCR. NF+ (a veces en heces) y/o TC torácica (si dificultad respiratoria) con hallazgos característicos descritos. Etnia: subsahariana y caribeña 43%, europea 35%, oriente medio y Magreb 17%. Comorbilidad: 52% (hasta 86% en grupo > 10 años), asma, anemia falciforme y obesidad-sobrepeso 13% cada una. Síntomas: fiebre: 78%, fatiga o alt del estado general 52%, tos 48%, rinitis aguda 48%, alt color piel (rash, moteada) 26%, síntomas neurológico (hipotonía, somnolencia) 22%, disnea 22%, dolor abdominal 22%, diarrea 17%, dolor de garganta 17%, sibilancias 17%, náuseas o vómitos 13%. Ingreso en UCI: 5 (21,7%), 4 > 10 años, 2 (8,69%) miocarditis aguda, dos anemia falciforme.	**Conclusión principal**: los pacientes más jóvenes clínica leve, con ingresos más cortos y no estancia en UCI. Los adolescentes cuadros más graves, aunque con buena evolución **Limitaciones (sesgos):** un hospital**,** tamaño muestral.
Otto WR[16] 2020 EEUU Transversal, retrospectivo, multicéntrico	**CI**: ≤21 años con RT-PCR + COVID-19, de 9 marzo a 1 junio 2020. **CE:** contacto domiciliario adulto, sanitario y embarazado.	**MP**: describir la prevalencia y la clínica de los pacientes < 21 años testados para COVID-19 en el hospital infantil de Philadelphia y su red de atención ambulatoria **N: 424**. De 7256 testados para COVID-19**,** 424 (5,8%) fueron positivos. Edad 10,0 años (RIQ: 2,6 a 15,6). Varones 50,7%. Confirmación microbiológica: RT-PCR. Indicación para RT-PCR: expuestos o con síntomas 24%, ingreso o previo a procedimientos: 19%, no indicación 56%. De los +, 85 con exposición o clínica. Raza: blanca 49,8%, negra 29,6%, asiática 3,2%, multirracial 3,6. Etnia: hispano/latino 10,2, no hispano-latino 87,8%. Comorbilidad: no hay en 42,9%, asma 20,5%, obesidad 13,0%. Síntomas: tos 52,1%, fiebre 51.2%, dificultad respiratoria 14,6%, rinorrea 31,4%, cefalea 17,9%, gastrointestinal (diarrea, vómitos o dolor abdominal) 17,5%, odinofagia 13,1%, mialgias 13,4%, fatiga 6,1%, ageusia 5,7%, anosmia 5,7%, dolor torácico 5,7%, asintomático 12,7%. Ingreso en 18.2%, soporte respiratorio: VMNI 0,94%, O2 0,7%, VM 2,8%. UCI 5,9%. Dos pacientes fallecieron 0,47%.	**Conclusión principal**: el % de infección fue bajo y varió por la indicación de la prueba. La mayoría casos leves y pocos con enf grave. **Limitaciones (sesgos):** retrospectivo**.** Distintas indicaciones de RTPCR en el tiempo**.** Distinta Se de las RTPCR (distintas técnicas)**.** Pacientes > 18 a con el mayor % de RT-PCR+: 47 RT-PCR +

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Paquette D[47] 2020 Canadá Transversal, retrospectivo, nacional. Agencia salud pública	**CI**: pacientes con infección COVID-19 confirmada por laboratorio, fecha 21 abril 2020.	**MP**: sistema de vigilancia epidemiológica, datos clínicos y de ingreso desagregados para < 20 años. **N: 938.** De 24 723 positivos para COVID-19**,** menores de 20 años 3,8%. Tasa de infección confirmada baja: 11,9 x 100 000 hab (< 1 año: 11,4, de 1-4 años: 7,1; de 5-9 años: 7,3; de 10-14 años: 11,2; de 15-19 años: 20,7)**.** Edad mediana 13 años. Varones 49,3%. Confirmación microbiológica: todos confirmados por laboratorio, no especifican método. Etnia y comorbilidad: no hay datos. Clínica: (en 24,7% de N: 5,912/24,079), no se indican desagregados los datos pediátricos. Asintomáticos 10,7%; tos 57%, rinorrea 41,2%, cefalea 39,4%, fiebre 36,4%, odinofagia 34,3%, debilidad 31,8%, escalofríos 30,6%. **Ingreso (N: 672):** 2,2%, (15), UCI 13,3% (2 casos). No mortalidad. Más ingresos en < 1 año.	**Conclusión principal**: el % de infección es inferior a los adultos con > % de asintomáticos. Más ingresos en < 1 año **Limitaciones (sesgos):** retrospectivo. Infraestimación de asintomáticos (menos % de pruebas de diagnóstico) y sobreestimación de casos más sintomáticos. No se desagregan los datos clínicos pediátricos.
Paz-Alvárez L[17] 2020 Cuba Transversal, Retrospectivo, unicéntrico	**CI:** menores de 18años ingresados por infección confirmada por COVID-19 con datos clínicos completos en historia clínica.	**MP** caracterizar pacientes pediátricos con la COVID-19 **N: 15.** Edad media y rango no figura. Sí porcentajes por franjas (20% de 0 a 6 años, 53,3% de 7 a 12 años y 26,7% de 12 a 18 años). Varones 60%. Etnia y comorbilidad: no hay datos. Síntomas: asintomáticos 26,7%. Fiebre 60%, odinofagia 33,3%, rinorrea 33,3%, tos seca 33,3%, diarrea 20%, disnea 6,7%. Mortalidad 0%.	**Conclusión principal:** la COVID-19 en niños suele manifestarse de forma leve. Es más frecuente en varones y en la edad escolar (entre 7 y 12 años). **Limitaciones (sesgos):** muestra hospitalaria, unicéntrica. Tamaño muestral pequeño. Estudio retrospectivo. No se especifican criterios de ingreso de los pacientes. No datos sociodemográficos ni otros posibles factores de confusión.

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Pereira M[3] 2020 Brasil Trasversal, unicéntrico, retrospectivo.	**CI:** <18 años ingresados con infección confirmada por COVID-19 (RT-PCR o serología) del 16 abril al 21 junio 2020.	**MP:** valorar los resultados de los pacientes con COVID-19 comparando SIM-PedS positivo y negativo. **N: 66** (de 371 sospechosos [18%]) Confirmación microbiológica: 92,5% por RT-PCR, 7,5% por serología. Dos grupos 1. SIM-PedS (**N: 6**) Edad media 7,78 años (rango 0,01 a 17,62). Varones 83%. - Comorbilidades 83% inmunodeficiencia 67%, neoplasias 50%, insuficiencia renal crónica 17%. - Síntomas: fiebre 100%, rinorrea 33%, disnea 67%, estornudos 0%, tos 83%, anosmia 0%, cefalea 0%, conjuntivitis 0%, rash 0%, clínica digestiva 67%, convulsión 17%, SDRA 67%, hipotensión 50%, shock 83%. - Mortalidad 67% 2. No SIM-PedS (**N: 60**) Edad media 11,8 años (rango 0,86 a 13,62) Varones 47%. - Comorbilidades 73% inmunodeficiencia 47%, neoplasias 22%, insuficiencia renal crónica 10%, enfermedad autoinmune 7%, - Síntomas: fiebre 78%, rinorrea 43%, disnea 43%, estornudos 17%, tos 37%, anosmia 15%, cefalea 22%, conjuntivitis 4%, rash 2%, clínica digestiva 22%, convulsión 0%, SDRA 13%, hipotensión 3%, shock 5%. - Mortalidad: 3% -Diferencias estadísticamente significativas sólo para tos, síntomas digestivos (dolor abdominal, vómitos o diarrea), SDRA, hipotensión, shock y mortalidad. No diferencias en factores demográficos o patología de base. - Regresión logística: SIM-PedS se asoció a hipoxemia y síntomas gastrointestinales. - Análisis univariante: mortalidad se asoció a hipoxemia OR: 16,43 (IC 95: 1,77 a 152,6); SDRA: OR: 37,86 (IC 95: 3,85 a 372,77) y a SIM-PedS: OR: 58 (IC 95: 6,39 a 526,79).	**Conclusión principal:** en niños con COVID-19 confirmada, la presencia síntomas digestivos e hipoxemia es mayor en niños con SIM-PedS que en los que no lo tienen. La mortalidad se asoció a SIM-PedS, SDRA e hipoxemia. Alta mortalidad en probable relación con elevada presencia de comorbilidades graves en esta serie. **Limitaciones (sesgos):** poca precisión resultados de regresión logística. Estudio unicéntrico (podría limitar validez externa).

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Prata Barbosa[55] 2020 Brasil Estudio cohortes prospectivo multicéntrico	**CI:** niños ingresados en UCIP con infección confirmada por SARS-CoV-2 (RT-PCR o serología) entre el 1 marzo y el 31 de mayo 2020.	**N: 79** Edad media 4 años (RIQ: 1 a 10,3 años). Varones: 54%. - Confirmación microbiológica: RT-PCR 91%, serología 9% - Etnia: negra 15%, asiática 1%, caucásica 58%, otras 25% - Comorbilidades: 41%: neuromuscular 12.7%, enfermedad respiratoria crónica 7,6%, oncohematología 7,6%, cardiopatía congénita 7,2%, desnutrición 5%, diabetes 2,5%, prematuridad 2,5%, hepatopatía crónica 1,3%, obesidad 1,3%. -Síntomas: fiebre 76%, tos 51%, taquipnea 50%, desaturación 29%, postración 24%, tiraje intercostal 23%, rinorrea 22%, diarrea 21%, rechazo alimentación 21%, vómitos 21%, deshidratación 17%, quejido 9%, cianosis 6%, hipotensión 6%, hiperemia faríngea 4%. Principal síndrome de presentación: respiratorio 59%, SIM-PedS 13%, otros 28%. - En análisis multivariante, sólo la presencia de comorbilidades se asoció a gravedad (necesidad de ventilación mecánica invasiva). OR: 5,5 (IC 95: 1,43 a 21,12). Mortalidad 3% N: 2 (14 años, hepatopatía crónica y 1 año con enfermedad respiratoria crónica e intestino corto). **G1 (No SIM-PedS): N: 69** Edad media 4 años (RIQ: 1 a 10,5 años). Varones: 51%. - Etnia: negra 14%, asiática 0%, caucásica 58%, otras 28% - Comorbilidades: 43%: neuromuscular 13%, enfermedad respiratoria crónica 8.7%, oncohematología 8,7%, cardiopatía congénita 5,8%, desnutrición 5,8%, diabetes 2,9%, prematuridad 2,9%, hepatopatía crónica 1,4%, obesidad 1,4%. -Síntomas: fiebre 75%, tos 53%, taquipnea 49%, desaturación 28%, postración 19%, tiraje intercostal 25%, rinorrea 24%, diarrea 21%, rechazo alimentación 16%, vómitos 21%, deshidratación 17%, quejido 9%, cianosis 6%, hipotensión 4%, hiperemia faríngea 3%. - Mortalidad 3%; N:2 **G2 (SIM-PedS): N: 10** Edad media 5,2 años (RIQ: 1,5 a 8,4 años). Varones: 80%. - Etnia: negra 20%, asiática 10%, caucásica 60%, otras 10% - Comorbilidades:20%: neuromuscular 10%, enfermedad respiratoria crónica 10% - Síntomas: fiebre 80%, tos 40%, taquipnea 60%, desaturación 40%, postración 60%, tiraje intercostal 10%, rinorrea 10%, diarrea 40%, rechazo alimentación 50%, vómitos 60%, deshidratación 40%, quejido 30%, cianosis 10%, hipotensión 20%, hiperemia faríngea 10%. - Mortalidad 0%	**Conclusión principal:** sólo la presencia de enfermedades crónicas se asoció a necesidad de ventilación mecánica invasiva. La mortalidad fue baja. **Limitaciones (sesgos)** - Sólo incluye pacientes ingresados en UCI. No hay un criterio unificado para dicho ingreso. - No análisis de las distintas comorbilidades como factor de riesgo. - No análisis estadístico de posibles diferencias entre G1 y G2.

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Storch-de Gracia P[4] 2020 España Trasversal retrospectivo unicéntrico.	**CI**: <18 años hospitalizados por infección COVID-19 confirmada (RT-PCR o serología) entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020 **CE**: niños con enfermedades oncológicas. Pacientes ingresados en los que se obtuvo RT-PCR positiva para COVID-19, pero dicha infección no fue el motivo del ingreso	**MP:** describir epidemiología, presentación clínica y factores de riesgo de enfermedad complicada. **N**: **39 (**57 pruebas positivas (10,3%) de 551 realizadas. 11 excluidos por asintomáticos o por ingreso por otro motivo, 7 excluidos por ser oncológicos). Edad media 9 años (rango: 0,03 a 16 años). Varones 59% Confirmación microbiológica: 34 por RT-PCR (87,2%), 5 por serología (12,8%) Etnia: no consta Comorbilidades: artritis crónica juvenil, bronquiolitis obliterante, enfermedad hematológica Síntomas: fiebre 84,6%, tos 25,6% dificultad respiratoria 30,6%, vómitos 17,9%, diarrea 28,2%, dolor abdominal 30,7%, odinofagia 5,1%, exantema 20,5%, hiperemia conjuntival 17,9%, taquicardia 66,7%, taquicardia extrema 23.1% * **G1** (enfermedad no complicada, **N:24**): fiebre 83,3%, tos 50% dificultad respiratoria 41,6%, vómitos 20,8%, diarrea 4,1%, dolor abdominal 4,1%, odinofagia 8,3%, * **G2** (enfermedad complicada; **N:15**): fiebre 86,7%, tos 53% dificultad respiratoria 13,3%, vómitos 40%, diarrea 66,7%, dolor abdominal 73%, exantema 53,3%, hiperemia conjuntival 46,7%, taquicardia extrema 66,7% - Mortalidad 0%	**Conclusión principal: existe** una gran variabilidad clínica. La enfermedad complicada se da en pacientes con fiebre, síntomas gastrointestinales y/o muco-cutáneos. Estos pacientes solían presentar shock, aunque el pronóstico final fue bueno. **Limitaciones (sesgos):** estudio retrospectivo. Sólo pacientes hospitalizados. Exclusión de pacientes oncológicos y asintomáticos. No análisis estadístico de diferencias entre grupos ni factores potenciales de confusión.

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Swann O[5] 2020 Reino Unido Cohortes prospectivo multicéntrico	**CI**: Ingresos < 18 años con COVID-19 en 138 hospitales RU, Escocia y Gales Periodo 17 enero a 3 julio 2020 Seguimiento mínimo de dos semanas No datos de los que no se pueden reclutar.	**MP:** se comparan pacientes UCI/ planta (ajustes incluyendo y excluyendo SIM-PedS). Variables: ingreso, desarrollo SIM-PedS (criterios OMS) y mortalidad intrahospitalaria **N: 651** ingresos (de 138 centros, 20 con UCI). Edad: 4,6 años (RIQ: 0,3 a 13,7) años, 35% < 12 meses. Varones 56%. Confirmación microbiológica en todos los pacientes por RT-PCR o serología. Etnia; 57% caucásica, 12% sur Asia, 10% negra. Comorbilidad 42% al menos una comorbilidad (CoMb), neurológica 11%, hemato-onco 8%, asma 7%, RNPT: (dato en < 1 año) 23%. Síntomas: fiebre 70%, tos 39%, náusea/vómito 32%, dificultad respiratoria 70%, criterios SIM-PedS 11%. En el análisis multivariante el ingreso en UCI (N: 632) se asoció con: edad < 1 mes (OR: 3,21, IC 95: 1,36 a 7,66), edad 10-14 años (OR: 3,23, IC95: 1,55 a 6,99), y raza negra (OR: 2,82, IC95: 1,41 a 5,57). La coMb no se asoció a ingreso en UCI en el análisis multivariante (en el univariante si: a RNPT (50% ingreso UCI vs 18% ingreso estándar; p: 0.001), respiratoria (10% vs 4%; p: 0,019), cardiaca (11% vs 5%; p: 0,018), obesidad (6% vs 2%; p: 0,028). Ingreso en UCI: más frec si ingreso 5 días previos al inicio de clínica:(16% vs 8%; p: 0.009). Por clínica presentación más frec: diarrea (38% vs 13%; p<0,001), conjuntivitis (16% vs 2%; p<0,001), y alt n conciencia/confusión (19% vs 6%; p<0,001). Al ingreso peor estado: la mediana PEWS 5 (RIQ: 2,0 a 7,0) vs 2 (RIQ: 1,0 a 4,0); p<0,001). Al excluir SIM-PedS la obesidad, diarrea y conjuntivitis no se asociaron a ingreso en UCI. Hubo 18% ingreso en UCI, 8% inotrópicos, 9% VMNI y 9% VMI. Mortalidad 1%, 83% con coMb. Pacientes con SIM-PedS: más edad: 10,7 (RIQ: 8,3 a 14,1) vs 1,6 (RIQ: 0,2 a 12,9) años; p<0,001, más raza no caucásica: 64% vs 42%; p: 0,004), más ingreso en UCI: 73% vs 15%; p <0,001). Hubo asociación con obesidad. Los pac con SIM-PedS se presentaron con más fatiga: 51% vs 28%; p: 0,004), cefalea: 34% vs 10%; p<0,001, mialgias 34% vs 8%; p <0,001), dolor de garganta 30% vs 12%; p: 0,003), y linfadenopatía 20% vs 3%; p< 0,001), una mayor puntuación PEWS, mediana 5,0 (RIQ: 2,8 a 6,2) vs 3,0 (RIQ: 1,0 a 5,0); p <0,001) y disminución del nivel de conciencia (25% vs 9% p: 0,001). No hubo fallecimientos en el grupo SIM-PedS.	**Conclusión principal:** niños clínica menos grave que adultos. Síndrome muco-cutáneo entérico que compartía hallazgos con SIM-PedS **Limitaciones (sesgos):** sesgo selección: series hospitalarias: con población con elevada patología de base. Infrarregistro de datos clínicos por la carga de trabajo asistencial. No GC. Sobreestimación SIM-PedS.
Valente P[6] 2020 Italia Transversal retrospectivo unicéntrico	**CI**: paciente pediátrico con infección por COVID-19 16 marzo al 15 de abril 2020, hospital pediátrico	**MP** valoración manifestaciones oculares en paciente pediátrico con infección por COVID-19 ingresados **N: 27.** Edad 84 meses (8 d a 210 m): cálculo: 7 años (0,02 a 17,5). Varones 76%. Confirmación microbiológica: RT-PCR nasofaríngea positiva en todos los pacientes y en 3 conjuntival. Etnia; no datos. Comorbilidad: no datos Síntomas: 15% no síntomas oculares, síntomas respiratorios (tos o disnea) 56% y síntomas gastrointestinales (vómitos o diarrea) 30%. Fiebre 67%. No síntomas sistémicos en 3 RN de madres +. Conjuntivitis viral leve en 15% (4 pacientes con hiperemia y secreción ocular leve).	**Conclusión principal**: manifestaciones oculares más leves que en adultos **Limitaciones (sesgos):** un hospital, limita validez externa. Sesgo: pacientes con síntomas oculares para selección. Muestra pequeña

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Wang Y[7] 2020 China Retrospectivo, casos y controles unicéntrico	**CI**: niños ingresados por COVID-19 confirmada por PCR entre el 25 de enero y el 8 de marzo 2020. G1 (CASOS): neumonía: (1) taquipnea: ≥70 rpm (<1 año), ≥50 rpm (≥1 año) (después de descartar los efectos de fiebre y llanto); (2) saturación de oxígeno <92%; (3) dificultad respiratoria: aleteo nasal y tiraje a 3 niveles, cianosis, apnea intermitente; (4) alteración de la conciencia: somnolencia, coma o convulsión; (5) rechazo de alimentación o dificultad para alimentarse con signos de deshidratación G2 (CONTROLES): síntomas respiratorios leves (fiebre y / o tos), emparejados por edad (± 6 meses), sexo y fecha de ingreso (± 3 días), y que se hubieran clasificado como no graves.	**MP:** datos clínicos y factores de riesgo para enfermedad grave. **N: 43** (de 267 (16%) niños ingresados por COVID-19). Varones 63% Edad 5,1 años (RIQ: 1 a 13,8) - Confirmación microbiológica: 100% por RT-PCR - Etnia: no consta - Comorbilidades: 23,2% - Síntomas: fiebre 83,7%, tos 83,7%, síntomas digestivos 8,3% - Mortalidad: 2,3% (un paciente). * G1 (N: 8): comorbilidades 2 niños (25%): leucemia linfoblástica y obesidad mórbida. Síntomas respiratorios 100% (disnea 87,5%. tos: 62,5%), fiebre 62,5%, síntomas digestivos 37,5%. Mortalidad: un niño (12,5%) *G2 (N: 35): comorbilidades: 8 niños (22,9%) no especificadas. Fiebre 83,3%, tos 88,6% y diarrea 22,9%. Mortalidad: 0% Solo la afectación radiológica de 3 o más lóbulos se asoció con enfermedad grave (OR: 25; IC 95: 2,514 a 248,575). No otras diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante entre G1 y G2 (comorbilidades, edad, datos clínicos ni analíticos)	**Conclusión principal:** los pacientes pediátricos se caracterizan por signos clínicos leves y una mortalidad rara. Sólo hubo 8 pacientes graves en hospitalización de los 260 COVID-19. **Limitaciones (sesgos):** tamaño muestral pequeño del grupo de casos graves. Poca potencia para encontrar diferencias. No explicado método de selección de controles, Estudio muy al inicio de la pandemia, previo a descripción de otras posibles manifestaciones graves como el SIM-PedS.
Yonker L[8] 2020 EEUU Transversal retrospectivo unicéntrico	**CI**: pac < 22 años atendidos en urgencias con sospecha infección COVID-19 o SIM-PedS. **CE**: no se especifican No se indica periodo de seguimiento ni población atendida	**MP** conocer el papel de los niños en la transmisión y factores para desarrollar enfermedad grave. SIM-PedS: criterios CDC **N: 67**. Infección COVID-19 26% (49/192) y 9%(18/192). Edad grupo RT-PCR positiva: 12,7 a +/- 6,3 años y 46,9 % varones. Grupo SIM-PedS: edad 7,7 años +/- 7, varones 77,8% Confirmación microbiológica: RT-PCR NF positiva en 49 y en 22% del grupo SIM-PedS Etnia: asiáticos 2%, negros 8,2%, blancos 14,3%, desconocido 20,8%. En grupo SIM-PedS: 50% blanco y 11 % negros. Comorbilidad: en COVID-19 positivo y SIM-PedS no cardiaca ni diabetes mellitus. En COVID-19 positivo: obesidad 26,5%, asma 12%, RNPT 4,1%. En SIM-PedS 11%, 11% y 5,6% respectivamente. Los síntomas que no mostraron diferencias significativas entre COVID-19 neg y positivo fueron: fiebre 40% vs 51%, Tos 36% vs 47%, congestión 19% vs 35%, rinorrea 19% vs 29% y cefalea 21% vs 27%. La anosmia fue más frec en COVID-19 positivos: 2% vs 20%; p < 0,001 y dolor de garganta: 28% vs 35%; p: 0,04. SIM-PedS síntomas más frec fiebre 100%, náuseas/vómitos 29%; p < 0,001 y rash 28%; p < 0,001, diarrea 16,7% p 0,02 menos frec síntomas del tracto respiratorio superior. No diferencias en los tres grupos en disnea y fatiga.	**Conclusión principal**: los niños pueden ser una fuente de contagio incluso estando asintomáticos. **Limitaciones (sesgos):** un hospital (limita la validez externa). Sólo una determinación de RT-PCR y no datos de serología en ambos grupos. Más representación de pacientes de 11 a 16 años en el grupo COVID-19 positivo y de 1 a 4 años en el grupo de SIM-PedS. Se desconocen datos de exposición. Menos RT-PCR en < 6 años y pocos lactantes. Diferente edad: 43 pac de 17 a 22 años, 46,9% COVID-19 + y 77,6% SIM-PedS

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Zhu L[9] 2020 China Transversal retrospectivo multicéntrico	**CI**: pacientes de 1 a 18 años con infección COVID-19 3 hospitales, periodo 24 enero a 22 febrero 2020.	**MP**: clínica pacientes ingresados con COVID-19. **N: 10**, mediana edad 9,5 años (RIQ 1 a 7 m a 17 años). Varones 50%. Confirmación microbiológica: RT-PCR positiva (faringe o anal) en todos los pacientes. Etnia; no datos. Comorbilidad: no datos. Síntomas: fiebre 40%, tos 30%, cefalea 20%, no dificultad respiratoria, vómitos ni diarrea. 30% asintomáticos (RT-PCR por contacto caso).	**Conclusión principal**: los niños presentan menos síntomas graves y tienen mejores resultados. **Limitaciones (sesgos):** un hospital**,** serie pequeña.

5

[5] **Lista de abreviaturas**: a: años; BD: bases de datos; BM: búsqueda manual; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; DT desviación típica; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; Es: especificidad; ETS: enfermedades de transmisión sexual; EEUU: Estados Unidos de América; FB: fecha de búsqueda; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; G1: grupo 1; G2: grupo 2; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: hazard ratio (cociente de riesgos instantáneos); I^2: índice de heterogeneidad (%); IC 95: intervalo de confianza del 95%;IMD: inmunodeficiencia; MA: Metanálisis; MP: medida principal; n= número de estudios; N= número de pacientes; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; NOS: Newcastle Ottawa Scale; NF: nasofaríngeo; pac: paciente; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PI: prueba índice; PIM-2: pediatric index of mortality 2; PR: prueba de referencia; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RIQ: rango intercuartílico; RN: recién nacido. RNPT: Recién nacido pretérmino. RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo; RS: revisión sistemática; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; Se: sensibilidad; SIM-PedS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2; UCI: unidad de cuidados intensivos; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal; VC= valoración de la calidad de los estudios; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

Tabla A2.1.3 Tabla de valoración de la calidad de estudios transversales (Escala Newcastle-Ottawa modificada)

Autor (referencia)	(1) Muestra representativa	(2) Tamaño muestral	(3) Falta de respuesta	(4) Valoración de la exposición	(5) Ajuste de factores de confusión	(6) Valoración del efecto	(7) Test estadístico	Total
Álvarez-Paz				★			★	★★
Chao			★	★		★	★	★★★
De Biasi				★		★	★	★★★
Derespina			★	★			★	★★★
Gaborieau			★	★		★	★	★★★★
Giacomet	★	★	★	★		★		★★★★★
Godfred-Cato			★	★		★	★	★★★★
Götzinger				★	★★	★	★	★★★★★
Grimaud				★			★	★★
Kim	★			★	★	★	★	★★★★★
Ma				★			★	★★
Maltezou				★		★	★	★★★
Mamishi				★			★	★★
Moraleda				★			★	★★
Nathan				★			★	★★
Otto	★			★			★	★★★
Paquette	★	★		★		★		★★★★
Pereira			★	★	★	★	★	★★★★★
Prata Barbosa			★	★	★	★	★	★★★★★
Sanchez-Luna	★			★		★		★★★
Storch-de Gracia			★	★		★		★★★

Autor (referencia)	(1) Muestra representativa	(2) Tamaño muestral	(3) Falta de respuesta	(4) Valoración de la exposición	(5) Ajuste de factores de confusión	(6) Valoración del efecto	(7) Test estadístico	Total
Torres			★	★		★		★★★
Toubiana				★		★	★	★★★
Valente				★		★		★★
Valverde		★		★		★		★★★
Whittaker				★		★		★★★
Yonker				★		★	★	★★★
Zhu				★		★		★★

6

[6] Un punto por cada criterio excepto el criterio 5 que admite 1 o 2 puntos.

Tabla A2.1.4 Tabla de valoración de la calidad de estudios de casos y controles (Escala Newcastle-Ottawa)

Autor (referencia)	(1) Definición de los casos	(2) Representatividad de los casos	(3) Selección de los controles	(4) Definición de los controles	(5) Comparabilidad de casos y controles	(6) Valoración de la exposición	(7) Valoración igual en casos y controles	(8) Tasa de no respuesta	Total
Pouletty	★	★		★		★			★★★★
Verdoni	★	★		★		★			★★★★
Wang	★	★		★	★	★			★★★★★

[7]

[7] Un punto por cada criterio excepto el criterio 5 que admite 1 o 2 puntos.

Tabla A2.1.5 Tabla de valoración de la calidad de estudios de cohortes (Escala Newcastle-Ottawa)

Autor (referencia)	(1) Cohorte expuesta representativa	(2) Selección cohorte no expuesta	(3) Valoración de la exposición	(4) Demostración que el efecto no está presente a la inclusión	(5) Homogeneidad de cohortes	(6) Valoración del efecto	(7) Seguimiento suficiente para la aparición del efecto	(8) Adecuación del seguimiento de las cohortes	Total
Korkmaz			★			★	★	★	★★★★
Swann	★		★			★	★	★	★★★★★

[8]

[8] Un punto por cada criterio excepto el criterio 5 que admite 1 o 2 puntos.

Tabla A2.1.6 Síntomas de presentación clínica agrupados por categorías y porcentaje en relación al número de pacientes.

SÍNTOMA	Pacientes N	Síntomas n	Porcentaje (%)
FIEBRE	4539	2532	55,8
RESPIRATORIO	18802	3971	21,1
DIGESTIVO	10433	1614	15,5
GENERALES	5258	578	11,0
NEUROLÓGICO	5732	560	9,8
PIEL Y MUCOSAS	1843	180	9,8
SIM-PedS	843	67	7,9
CARDIOLÓGICO	701	47	6,7
ADENOPATÍAS	651	15	2,3

Abreviaturas: SIM-PedS: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

Tabla 2.2.1 frecuencia de síntomas y signos en pacientes con infección por COVID-19 confirmada

Síntoma/signo	Estudios	Total pacientes n	Total, síntomas n	Porcentaje (%)
FIEBRE	19	4539	2532	55,8
RESPIRATORIO				
Respiratorio sin especificar	1	27	15	55,6
ITRS	1	582	314	53,9
Tos	17	3738	1578	42,2
Rinorrea	14	3419	706	20,6
Odinofagia	10	2692	386	14,3
Congestión nasal	2	283	23	8,1
Estornudos	1	66	10	15,1
Otalgia	1	651	8	1,2
Dificultad respiratoria/disnea	15	3340	566	16,9
ITRI	1	582	145	24,9
Hipoxemia	3	510	34	6,7
Dolor torácico	4	1444	94	6,5
Apnea	1	39	1	2,6
Sibilancias	2	778	51	6,6
Retracción torácica	1	651	40	6,1
DIGESTIVO				
Digestivo sin especificar	7	2778	669	24,1
Vómitos	9	2589	388	15
Diarrea	12	2898	322	11,1
Dolor abdominal	7	1867	201	10,8
Vómitos o diarrea	2	258	31	12
Vómitos y diarrea	1	43	3	7
GENERALES				
Fatiga o alteración estado general	3	741	155	20,9
Fatiga	3	707	41	5,8
Mialgias	6	1940	195	10,0
Fatiga o mialgia	1	81	17	21

Síntoma/signo	Estudios	Total pacientes n	Total, síntomas n	Porcentaje (%)
Artralgia	2	854	34	4
Debilidad	1	203	9	4,4
Alteración estado general	1	203	1	0,5
Alt alimentación	3	434	75	17,3
NEUROLÓGICO				
Cefalea	11	2499	352	14,1
Anosmia	4	670	51	7,6
Ageusia	2	491	29	5,9
Anosmia o ageusia	4	595	37	6,2
Alteración nivel conciencia	3	737	47	6,4
Convulsiones	2	717	38	5,3
Neurológico sin especificar	1	23	6	26,1
PIEL Y MUCOSAS				
Exantema	5	822	111	13,5
Mucosas	6	1021	69	6,8
SIM-PedS	4	843	67	7,9
CARDIOLÓGICO				
Taquicardia	1	39	19	48,7
Shock	1	66	6	9,1
Hipotensión	1	66	5	7,6
Miocarditis	3	338	13	3,8
E Kawasaki	1	192	4	2,1
Adenopatías	1	651	15	2,3

9

[9] ITRS: infección tracto respiratorio superior. ITRI: infección tracto respiratorio inferior. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS)

Tabla A2.3.1 Características de los pacientes incluidos en los estudios con datos sobre gravedad de la COVID-19 en pediatría.

	Número de Estudios	Pacientes Totales para cada variable (N)	Pacientes positivos para cada variable (n)	Valor (%)
Edad media y rango (años)	17	3134		7,6 (0,1 a 34,2)
Sexo varón	18	3149	1879	59,70
Raza/Etnia				
Blanca	6	1737	548	31,5
Negra/ afroamericano	6	1737	459	26,4
Asiática	4	1601	103	6,4
Hispano/Latino	3	1063	360	33,9
Otros	4	1246	143	11,5
Multirracial	1	526	3	0,6
Desconocido	4	1668	173	10,4
Enfermedades crónicas				
Global	13	2826	1001	35,4
Asma	9	1817	233	12,8
Neurológico	9	2265	184	8,1
Condición de IMD	9	1946	161	8,3
Obesidad	11	2173	159	7,3
Oncología	7	1604	96	6,0
Prematuridad	6	1360	70	5,1
Anemia falciforme	3	439	24	5,5
Respiratorio	5	1699	76	4,5
Cardiológico	7	2006	83	4,1
Gastrointestinal	5	1257	37	2,9
IRC	4	1422	33	2,3
Hematología	2	399	9	2,3
Cromosomopatía	4	1492	34	2,3
Diabetes mellitus	4	1242	28	2,2
Autoinmune	3	756	9	1,2

	Número de Estudios	Pacientes Totales para cada variable (N)	Pacientes positivos para cada variable (n)	Valor (%)
Gravedad				
Asintomático	8	1598	356	22,3
Asintomático (con RS)	9	3174	634	20,0
Leve no ingreso	6	1572	1245	79,2
Leve-moderado	20	4373	3165	72,4
UCI	15	5149	436	8,5

[10]

[10] IMD: inmunodeficiencia. IRC: insuficiencia renal crónica. UCI: unidad de cuidados intensivos

Tabla A2.4.1 Resumen estudios sobre síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS)

Estudio Localización/Diseño	Muestra	Medidas de Resultado	Comentarios
Godofred-Cato S[56] 2020 EEUU Estudio transversal retrospectivo Multicéntrico	**CI**: Casos notificados de SIM-PedS al CDC de EEUU hasta el 29 julio 2020.	**N: 570** Edad media 8 años (rango 2 semanas a 20 años). Varones 55,4%. - Confirmación microbiológica: 46,1% sólo serología positiva 25,8% sólo RT-PCR positiva, 27,2% ambas positivas y 0,9% contacto epidemiológico - Etnia: negra 33%, asiática 2,8%, hispana 40,5%, blanca 13,2%, otras 10,3% - Comorbilidades: no constan - Síntomas: fiebre 100%, dolor abdominal (61,9%), vómitos (61,8%), erupción cutánea (55,3%), diarrea (53,2%), hipotensión (49,5%) e inyección conjuntival (48,4%) - Daño renal agudo 18,4%. - Shock 35,4%, disfunción ventrículo izquierdo 40,6%, miocarditis 22,8% - Dilatación o aneurisma de la arteria coronaria (18,6%). - Mortalidad: 10 pacientes (1,8%).	**Conclusión principal:** Reconocer y tratar precozmente el SIM-PedS es fundamental para el pronóstico. **Limitaciones (sesgos):** - Declaración voluntaria de casos. - No datos sociodemográficos y de comorbilidades suficiente. Posible factor de confusión. - No criterios homogéneos en la toma de decisiones (ingreso en UCI, etc.)
Grimaud M[57] 2020 Francia Estudio trasversal multicéntrico retrospectivo	**CI**: Niños (<18 años) ingresados en UCI de 4 hospitales en París con shock, fiebre y sospecha de infección por SARS- CoV-2 entre el 15 y 27 de abril 2020.	**N: 20**. Edad media 10 años (rango 2,9 a 15). Varones 50%. - Confirmación microbiológica: 75% serología +, 60% RT-PCR +, 5% serología y RT-PCR negativas (TAC tórax compatible) - Etnia: no consta. - Comorbilidades: no consta. - Síntomas: fiebre 100%, hipotensión (100%), dolor abdominal 100%, erupción cutánea (50%), hipotensión (49,5%), inyección conjuntival (30%), queilitis (20%) - Mortalidad: 0 pacientes (0%).	**Conclusión principal:** la miocarditis asociada a un cuadro inflamatorio multisistémico es un cuadro emergente. Se recomienda manejo en centros de referencia. Son necesarios estudios sobre eficacia de los distintos tratamientos. **Limitaciones (sesgos):** *No* se analizan posibles factores de confusión. Sólo se recogen algunos síntomas. No se especifica si no había otros presentes o si no se recogieron.
Mamishi S[58] 2020 IRAN Estudio trasversal multicéntrico retrospectivo	**CI** niños (<21 años) ingresados con criterios de SIM-PedS de los CDC de EEUU e infección confirmada por el SARS-CoV-2 (serología o RT-PCR) entre el 7 de marzo y el 23 de junio 2020.	**N: 45.** Edad media 7 años (rango: 10 meses a 17 años). Varones: 53%. - Confirmación microbiológica: 78% serología positiva, 22% RT-PCR positiva, 31% contacto epidemiológico. - Etnia: no consta. - Comorbilidades 13% (6 pacientes: leucemia linfática aguda, Budd- Chiari, epilepsia, afectación cardiovascular, patología renal crónica y parálisis cerebral). - Síntomas: fiebre 91%, tos 36%, rash 53%, conjuntivitis 51%, náuseas/vómitos 51%, dolor abdominal 58%, mialgias 38%, taquipnea 18%, astenia 24%, diarrea 36%, odinofagia 36%, edema manos o pies 40%, dificultad respiratoria 22%. - Fallo renal 29% - Afectación cardiaca derrame pericárdico 2%, miocarditis 18%. - Dilatación coronaria 31%. - Mortalidad 11%	**Conclusión principal:** las manifestaciones del SIM-PedS son variables, con afectación multisistémica y elevación de Dímeros D y diversos reactantes de fase aguda. **Limitaciones (sesgos):** No datos sobre potenciales factores de riesgo para la mala evolución. Fiebre sólo en 91% cuando es criterio diagnóstico imprescindible. Datos retrospectivos

Estudio Localización/Diseño	Muestra	Medidas de Resultado	Comentarios
Moraleda C[59] 2020 España Estudio trasversal multicéntrico retrospectivo	**CI** niños (<18 años) ingresados con infección confirmada por el SARS-CoV-2 (serología o RT-PCR) y diagnóstico de SIM-PedS entre el 1 de marzo y el 1 de junio 2020	**N: 31.** Edad media 7,5 años (RIQ: 4,5 meses a 11,5 años). Varones: 58%. – confirmación microbiológica: Diagnóstico por RT-PCR 55%, por serología 45%). -Etnia: no consta. - Comorbilidades 32% (asma 13%, obesidad 10%, enfermedad cardiaca crónica 3%, enfermedad hematológica 3%, neoplasia 3%). - Síntomas: fiebre 97%, rash o conjuntivitis bilateral 74%, hipotensión o shock 48%, gastrointestinal 87%, astenia 51%, tos 36%, dificultad respiratoria 27%, odinofagia 26%, mialgias 26%, cefalea 21%, alteración del nivel de conciencia 13%, adenopatía 13%. - Fallo renal 13% - Afectación cardiaca: disfunción miocárdica 48%, derrame pericárdico 19%, disfunción valvular 29%, arritmias 23%, - Anomalías coronarias 10%. - Mortalidad: 3,2% (1 caso: leucemia aguda trasplante de médula ósea).	**Conclusión principal:** el SIM-PedS es un cuadro potencialmente grave que puede aparecer en niños en relación con una infección por SARS-CoV-2. Son necesarios estudios sobre su fisiopatología y tratamiento. **Limitaciones (sesgos):** uno de los 31 pacientes no cumple criterios de la OMS de SIM-PedS. Recogida de datos clínicos retrospectiva y no sistematizada.
Pouletty M[60] 2020 Francia Estudio observacional analítico (cohortes) retrospectivo multicéntrico. (6 hospitales).	**CI: G1** niños (<18 años) ingresados con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki completa o incompleta e infección confirmada por SARS-CoV-2 o contacto estrecho con caso confirmado de infección en abril 2020. Controles (**G2**): niños diagnosticados de EK en uno de los centros participantes entre 2005 y 2020.	**N: 236 (G1: 16, G2 220).** Edad media G1: 10 años (RIQ 4,7 a 12,5). G2: 2 años (RIQ 1,3 a 3,6). Varones G1: 50%, G2 58%. - Confirmación microbiológica (G1): sólo RT-PCR 43,8%, sólo serología 18,8%, RT-PCR y serología 31,2%, Contacto familiar, pero serología y RT-PCR negativas 6,2%. Contacto epidemiológico: 75%. - Etnia: afro caribeña G1 62%, G2 36%; oriente medio G1 12%, G2 23%, Europea G1 25%, G2 27%, Asia G1 0%, G2 15%. - Comorbilidades: G1: 37%: sobrepeso 25%, asma 12%. G2: no constan. - Síntomas**:** Enfermedad de Kawasaki completa (G1: 62%, G2: 64%). Rash (G1 85%, G2 81%), edema/eritema manos o pies (G1: 54%, G2 68%), Conjuntivitis (G1 80%, G2 94%), afectación labios (G1 85%, G2 87%), adenopatía laterocervical (G1 52% G2 37%). Diferencias no significativas. Otros síntomas (sólo descritos en G1): fiebre 100%, signos respiratorios (tos, disnea) 12%, gastrointestinales 81%, neurológicos 56% (cefalea 37%, meningitis aséptica 18%), anosmia 6%, Síndrome de Raynaud 12%, orquitis 6%. - Daño renal agudo 56% - Miocarditis G1: 43%, G2 1%, pericarditis G1: 25%, G2 7% - Ingreso en UCI (G1) 44% (G2 no consta). Soporte inotrópico (G1) 44% (G2 no consta). - Aneurisma Coronario 0%, dilatación coronaria G1 18%, G2 19%. - Mortalidad 0%. * Diferencias estadísticamente significativas entre G1 y G2: edad, presencia de edema de manos/pies, alteraciones ecocardiográficas (G1 69%, G2 25%) y algunos datos analíticos (linfopenia, trombopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia y elevación proteína C reactiva)	**Conclusión principal:** son necesarios más estudios para filiar adecuadamente este cuadro aparentemente relacionado con el SARS-CoV-2. Con respecto a la enfermedad de Kawasaki clásica afecta a niños más mayores y son más frecuentes las alteraciones ecocardiográficas, el edema de manos y pies y algunos datos analíticos (citopenias, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la proteína C reactiva) **Limitaciones (sesgos):** Estudio retrospectivo. Controles de serie retrospectiva previa. Hospitales sólo de la región de París (podría afectar la validez externa). 6,2% sin confirmación microbiológica. Seroprevalencia en población general desconocida. No hay información sobre la evolución de complicaciones tras el alta.

Estudio Localización/Diseño	Muestra	Medidas de Resultado	Comentarios
Torres JP[61] 2020 Chile Estudio transversal multicéntrico retrospectivo y prospectivo	**CI:** niños (<15 años) ingresados entre el 1 de mayo y el 24 de junio 2020 con criterios de SIM-PedS de los CDC de EEUU e infección confirmada por el SARS-CoV-2 (serología o RT-PCR) o contacto reciente (4 semanas) con paciente confirmado.	**N: 27** (12,3% de los 220 pacientes ingresados con COVID-19). Edad media 6 años (rango: 0 a 14). Varones: 52%. - Confirmación microbiológica: RT-PCR 44%, por serología 30%, ambas 7%, no demostración microbiológica 19% - Etnia: no consta - Comorbilidades obesidad 14,8%, asma 3,7%, inmunodeficiencia 3,7%, prematuridad 3,7%. -Síntomas: fiebre 100%, dolor abdominal 63%, diarrea 63%, vómitos 48%, rash 52%, inyección conjuntival 48%, cambios en mucosa oral 41%, tos 26%, cambios periféricos en extremidades 26%. - Daño renal agudo no consta - Shock: disfunción ventrículo izquierdo 15%. - Aneurisma Coronario 12%. - Ingresados en UCI: 16 (59%) y en planta 11 (41%). No hay diferencias significativas en la presentación clínica entre ambos. - Mortalidad: 0%	**Conclusión principal:** en esta serie en Latinoamérica, la evolución del SIM-PedS es en general buena. Es importante la formación en este cuadro para la detección y tratamiento precoces. **Limitaciones (sesgos): No** hay suficiente seguimiento en todos los pacientes para conocer resultados definitivos. - No registro homogéneo estandarizado de los datos. No análisis de posibles factores de confusión sobre pronóstico.
Toubiana J[62] 2020 Francia Estudio observacional transversal prospectivo unicéntrico	**CI:** niños (<18 años) ingresados con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki entre el 27 de abril y el 11 de mayo. Seguimiento hasta el alta.	**N: 21.** Edad media 7,9 años (rango 3,7 a 16,6). Varones 43% - Confirmación microbiológica (G1): RT-PCR y serología 38,1%, sólo serología 52,4%, serología y RT-PCR negativas 9,5%. - Etnia: afro caribeña 57%; oriente medio 5%, europea 29%, asiática 10%. - Comorbilidades: obesidad 23,8%. - Síntomas**:** Enfermedad de Kawasaki completa 52%. Rash 76%, edema/eritema manos o pies 48%, Conjuntivitis 81%, afectación labios 76%, adenopatía laterocervical 57%. Síntomas gastrointestinales 100%. No constan otros síntomas. - Daño renal agudo 56% - Miocarditis 76%, shock 57%, disfunción ventricular 67%. - Ingreso en UCI 81%. Soporte inotrópico 67% - Aneurisma Coronario 0%, dilatación coronaria 24% - Mortalidad 0%.	**Conclusión principal:** la epidemia de Enfermedad de Kawasaki podría estar en relación con SIM-PedS. Una proporción llamativa presenta síntomas gastrointestinales y shock. Mayor frecuencia en etnia afro caribeña. **Limitaciones (sesgos):** Estudio unicéntrico de hospital de referencia en París (puede afectar validez externa). Seroprevalencia en población general desconocida. No hay información sobre la evolución de complicaciones tras el alta.
Valverde I[63] 2021 Europa Estudio transversal retrospectivo Multicéntrico (55 hospitales de 17 países)	**CI**: niños con fiebre persistente, inflamación (neutrofilia o aumento de la proteína C reactiva) y afectación cardiovascular (Shock o disfunción cardiaca) ingresados en hospitales entre el 1 de febrero al 6 de junio 2020. No se exige fracaso multiorgánico ni confirmación microbiológica de COVID-19	**N: 286** Edad media 8,4 años (RIQ 3,8 a 12,4. Rango 1mes a 18 años). Varones 67,8%. - Confirmación microbiológica: 33,6% (90 de 268 pacientes) con RT-PCR positiva. Serología (260 pacientes testados): 15,8% IgM positiva. 43,6% IgG positiva. 35% de la muestra total sin confirmación microbiológica. - Raza: negra 20,6%, asiática 10,1%, blanca 56,3%, mixtas 5,9%, otras 7,1% - Comorbilidades: cardiopatía congénita 1,4%, enfermedad autoinmune 4,2%. - Síntomas: fiebre 100%, gastrointestinal (dolor abdominal, diarrea) 71,3%, infección respiratoria vías inferiores: 21,7%, clínica neurológica 15%, erupción cutánea 62,6%, inyección conjuntival 54,5%, adenopatía laterocervical 26,6%, afectación mucosa oral 40,6%, afectación manos/pies 25,5%, - Shock 40,2% disfunción ventrículo izquierdo 24%. - Dilatación o aneurisma de la arteria coronaria (24,8%). - Mortalidad: 1 pacientes (0,4%).	**Conclusión principal:** la afectación cardiaca es frecuente en niños con SIM-PedS relacionado con la pandemia de COVID-19. Es frecuente la necesidad de soporte en UCI, pero la mortalidad es rara. **Limitaciones (sesgos):** - Declaración voluntaria de casos en el contexto de Sociedad de Cardiología Pediátrica. - Sólo pacientes con afectación cardiaca - Sólo 65% pacientes con confirmación microbiológica de COVID-19 - No criterios homogéneos en la toma de decisiones (tratamientos, ingreso en UCI, etc.)

Estudio Localización/Diseño	Muestra	Medidas de Resultado	Comentarios
Verdoni L[64] 2020 Italia Estudio observacional analítico (cohortes) retrospectivo unicéntrico.	**CI:** niños ingresados con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki (criterios de la American Heart Association de 2017). Controles (**G1**): del 1 de enero 2015 al 17 de febrero de 2020. Casos (**G2**): del 18 de febrero al 20 de abril 2020.	**N: 29 (G1: 19, G2 10).** Edad media G1: 9 años (DE 3,5). G2: 7,5 (DE: 2,5). Varones G1: 37%, G2 70%. - Confirmación microbiológica (G2): RT-PCR 20%, serología 80%, negativo 20% - Etnia: no consta - Comorbilidades: no constan - Síntomas**:** Enfermedad de Kawasaki incompleta (G1: 31%, G2: 50%). Otros síntomas (sólo descritos en G2): diarrea 60%, signos meníngeos 40%. - Daño renal agudo no consta - Shock G1:0 %, G2 50%, arritmia no consta, disfunción ventrículo izquierdo (G2: 50%). - Aneurisma Coronario G1 0%, G2 20%. - Ingreso en UCI no consta. Soporte inotrópico G1: 0%, G2: 20% - Mortalidad 0%. * Diferencias estadísticamente significativas entre G1 y G2: incidencia (G1 0,3/mes, G2 10/mes), edad, presencia de shock (G1 0%, G2 50%), síndrome de activación macrofágica (G1 0%, G2 50%) puntuación en escala de Kobayasi ≥5 (G1 10%, G2 70%), alteraciones en el ecocardiograma (G1 10%, G2 60%) y algunos datos analíticos (linfopenia, trombopenia, hiponatremia)	**Conclusión principal:** con respecto a las series retrospectivas de Enfermedad de Kawasaki, el SIM-PedS tiene una mayor incidencia afecta a niños algo más mayores y es más frecuente que tengan shock, alteraciones en el ecocardiograma, citopenias e hiponatremia. **Limitaciones (sesgos): Estudio** retrospectivo. 20% sin confirmación microbiológica. Seroprevalencia en población general desconocida. No hay información detallada sobre síntomas de presentación. No hay información sobre la evolución de complicaciones tras el alta.
Whittaker E[65] 2020 Reino Unido Estudio transversal retrospectivo multicéntrico (8 hospitales)	**CI:** niños ingresados con SIM-PedS relacionado temporalmente con SARS-CoV-2 (según criterios de la OMS o los CDC europeos o estadounidenses) del 23 de marzo al 16 de mayo del 2020.	**N: 58.** Edad media 9 años (RIQ 5,7 a 14). Varones 69%. - Confirmación microbiológica: RT-PCR 26%, serología 69%, negativo 22% - Etnia: negra 38%, asiática 31%, caucásica 21%, otras 10% - Comorbilidades: 12%: asma 5%, neuro 3,4%, drepanocitosis 1,7% y alopecia 1,7%. - Síntomas**:** fiebre 100%, odinofagia 10%, cefalea 26%, dolor abdominal 53%, diarrea 52%, vómitos 55%, rash 52%, inyección conjuntival 45%, linfadenopatía 16%, cambios mucosa oral/labios 29%, edema acro 16% cuadro confusional 9% - Daño renal agudo 22%. - Shock 50%, arritmia 7%, disfunción ventrículo izquierdo 31%. - Ingreso en UCI 50% (soporte inotrópico 47%, VMI 43%. ECMO 5%). - Aneurisma Coronario 14%. - Mortalidad 2% (1 paciente, situación previa no descrita)	**Conclusión principal:** en esta serie el espectro del SIM-PedS es amplio y hay datos que sugieren diferencias con otros síndromes inflamatorios pediátricos. **Limitaciones (sesgos):** Estudio retrospectivo. 22% sin confirmación microbiológica. Seroprevalencia en población general desconocida. No registro sistematizado de variables para todos los centros. No hay información sobre la evolución de complicaciones tras el alta.

11

[11] **Lista de abreviaturas**: a: años; BD: bases de datos; BM: búsqueda manual; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; DT desviación típica; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; Es: especificidad; ETS: enfermedades de transmisión sexual; EEUU: Estados Unidos de América; FB: fecha de búsqueda; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; G1: grupo 1; G2: grupo 2; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: hazard ratio (cociente de riesgos instantáneos); I^2: índice de heterogeneidad (%); IC 95: intervalo de confianza del 95%;IMD: inmunodeficiencia; MA: Metanálisis; MP: medida principal; n= número de estudios; N= número de pacientes; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; NOS: Newcastle Ottawa Scale; NF: nasofaríngeo; pac: paciente; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PI: prueba índice; PIM-2: pediatric index of mortality 2; PR: prueba de referencia; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RIQ: rango intercuartílico; RN: recién nacido. RNPT: Recién nacido pretérmino. RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo; RS: revisión sistemática; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; Se: sensibilidad; SIM-PedS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2; UCI: unidad de cuidados intensivos; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal; VC= valoración de la calidad de los estudios; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

Tabla A2.4.2 Criterios diagnósticos de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado al SARS-CoV-2 (SIM-PedS):

OMS	CDC
Niños y adolescentes de 0 a 19 años de edad con • Fiebre de más de tres días • **Y** dos o más de: a) Exantema o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos inflamatorios muco-cutáneos (boca, manos o pies) b) Hipotensión o shock c) Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluyendo datos ecográficos, elevación de troponina/NT-ProBNP). d) Evidencia de coagulopatía (TP, TTP, elevación de D- dímeros) e) Problemas gastrointestinales agudos (dolor abdominal, vómitos, diarrea) • **Y** elevación de marcadores de inflamación como VSG, proteína C reactiva o procalcitonina. • **Y** ausencia de otra causa microbiológica de inflamación incluidas la sepsis bacteriana y el shock séptico estafilocócico o estreptocócico. • **Y** evidencia de COVID-19 (RT-PCR, test antigénico o serología positivas), o contacto probable con pacientes de COVID-19.	Individuo de menos de 21 años con: • Fiebre (>38.0°C por ≥24 horas) **Y** • evidencia analítica de inflamación (incluidas, pero no limitado a una o más de: elevación de proteína C reactiva, VSG, fibrinógeno, procalcitonina, D-dímero, ferritina, LDH o interleucina 6, neutrofilia, linfocitopenia, hipoalbuminemia) **Y** • Evidencia de enfermedad grave que requiera hospitalización con afectación orgánica multisistémica (≥2 de: cardiaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico) **Y** • Ausencia de otros diagnósticos alternativos plausibles **Y** • Evidencia de infección reciente o actual de SARS-CoV-2 por RT-PCR, serología, test antigénico o exposición a COVID-19 en las 4 semanas previas al inicio de los síntomas.

[12]

[12] CDC: *Centers for Disease Control and Prevention* (Estados Unidos de América); LDH: lactato deshidrogenasa, NT-proBNP: N-terminal del propéptido natriurético cerebral; OMS: organización mundial de la salud. PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TP: tiempo de protrombina. TTP: tiempo de tromboplastina parcial; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla A2.4.3 Frecuencia de síntomas y alteraciones en pruebas complementarias en pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado al SARS-CoV-2 (SIM-PedS).

Variables	Número de estudios	Número de casos/N	Frecuencia (%)
Síntomas y signos			
Fiebre	10	1084/1084	100
Síntomas gastrointestinales	5	783/924	84,7
Dolor abdominal	4	421/638	66
Diarrea	4	356/665	53,5
Vómitos	4	414/668	62
Criterios completos de enfermedad de Kawasaki	8	102/778	13,1
Exantema	10	632/1084	58,3
Inyección conjuntival	9	540/1053	51,3
Afectación cutáneo-mucosa	3	52/74	70,3
Edema o descamación manos/pies	7	134/463	28,9
Alteraciones en labios/mucosa oral	9	385/1053	36,6
Adenopatía laterocervical	9	195/1057	18,4
Síntomas respiratorios	3	173/360	48,1
Dificultad respiratoria o disnea	2	159/615	25,9
Tos	4	197/673	29,2
Otros síntomas			
Hipotensión	5	330/689	47,9
Shock	4	357/930	38,4
Letargia, cuadro confusional, irritabilidad	5	65/406	16,0
Mialgias	2	22/76	28,9
Cefalea	4	213/675	31,6
Otros hallazgos clínicos			
Fallo renal agudo	5	142/696	20,4
Serositis (derrame pleural, pericárdico o ascitis)	8	225/1006	22,4
Miocarditis	5	176/683	25,8

Variables	Número de estudios	Número de casos/N	Frecuencia (%)
Disfunción ventrículo izquierdo	4	299/843	35,5
Alteraciones coronarias (dilatación o aneurisma)	9	209/989	21,1
Alteraciones bioquímicas			
Linfocitopenia	6	273/693	39,4
Trombocitopenia	5	274/931	29,4
Elevación proteína C reactiva, PCT o VSG	5	445/449	99,1
Elevación ferritina	5	265/337	78,6
Elevación D-Dímero	5	585/841	69,6
Elevación troponinas	6	418/849	49,2
Elevación de BNP o NT-ProBNP	8	491/862	57,0
Elevación enzimas hepáticos	5	48/112	42,9
Hiponatremia	3	45/86	52,3
Hipoalbuminemia	3	38/82	46,3
Evolución			
Ingreso en UCIP	7	615/982	62,6
Ventilación mecánica no invasiva	2	14/36	38,9
Ventilación mecánica invasiva	7	166/1008	16,5
Soporte inotrópico	9	396/1039	38,4
ECMO	2	4/344	1,2
Muerte	10	18/1084	1,7

13

[13] BNP- péptido natriurético cerebral; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; N: número de pacientes total sobre el que se calcula la frecuencia de aparición de la variable; NT-proBNP: N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina, UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátrica. VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla A2.5.1 Tabla resumen de estudios sobre gestantes y recién nacidos, revisiones sistemáticas

Estudio / Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Allotey J[96] 2020 RS y MA	**CI**: cohortes con datos clínicos de gestantes y perinatales de sus RN en embarazadas con COVID-19 confirmada. **CE**: datos incompletos, duplicados, población y estudios inadecuados, datos irrelevantes **FB:** 26 JUNIO 2020 **BD:** Medline, Embase, Cochrane database, WHO (World Health Organization) COVID-19 database, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), y Wanfang. **VC:** NOS **BM**: sí	**N: 77 estudios** de cohortes (37 cohortes prospectivas y 40 retrospectivas). 26 de EEUU, 24 de China, 7 de Italia, 6 de España, 3 de GB y Francia, 1 de Bélgica, Brasil, Dinamarca, Israel, Japón, México, Portugal y Países Bajos respectivamente. Para variables perinatales: - parto prematuro: n: 30, N: 1872 mujeres - Muerte neonatal: n: 26, N: 1728 RN. - Ingreso en Neonatología: n: 17, N: 1348 mujeres. Para el cálculo del riesgo de ingreso: n:1 (N:1121 RN, 427 de gestantes COVID-19 y GC de 694 RN de gestantes no infectadas)	**MP**: Ingreso en UCIN: 368 recién nacidos de 1348 mujeres con COVID-19 ingresaron en UCIN (25%; IC 95: 14 al 37%; I^2 94,9%; 17 estudios).Con un mayor riesgo de ingreso (n: 1 estudio) en el grupo de gestantes COVID-19 (64 /427,15%) frente al GC (37/694; 5.3%).OR: 3,13, IC 95: 2,05 a 4,78; I^2 =no estimable (NE). -Nacidos muertos de mujeres con COVID-19: 3/427en comparación con mujeres sin COVID (n: 2/ 694) (OR 2,45; IC 95: 0,41 a 14,71), y muertes neonatales 2/ 247 (0.5%) en comparación con 1/694 (0.1%) (OR 3,26, IC 95: 0,29 a 36,07), I^2: NE) -distrés fetal: N: 3/34 en comparación con el GC: 12/242 (OR 1,86 (IC 95: 0,50 a 6,94) I^2 0,0%, p=;1 estudio - Apgar anormal a los 5 minutos: 0/30 (0%) en comparación con grupo control 12/740 (1,6%) 0,96; IC 95% 0,06 a 16,51): 1 estudio - 386 Rn de 1872 gestantes infectadas fueron < de 37 semanas (RNPT)(17% ;IC 95:13 al 21; I^2 71.5%; 30 estudios).RNPT de mujeres con COVID-19: 7/ 44 (15.9%) en comparación con no infectadas N: 18 / 295 (6,1%) (3,0 IC 95: 1,16 a 7, 85; I^2 =1%, 2 estudios, 339 mujeres)	**Conclusión principal:** Las mujeres embarazadas con COVID-19 tienen más probabilidades de experimentar un parto prematuro y es más probable que sus RN sean ingresados en neonatología. **Limitaciones:** falta de recogida de datos neonatales en todos los estudios; alto riesgo de sesgos en 1 estudio, moderado riesgo de sesgo en 49, y bajo riesgo de sesgo 12 estudios. Recogida de muestra nasofaríngea neonatal en distintos momentos postparto según estudios (12 horas de vida, 24 - 48 horas de vida, 1-3 día de vida o no se especifica qué tipo de test se emplea.

Estudio / Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Raschetti R[102] 2020 RS	**CI:** estudios con neonatos <30 días con infección confirmada infectados por RT-PCR + y/o serología IgM +con datos de clínica, resultado RT-PCR en tejido placentario, líquido amniótico, cordón umbilical o sangre recién nacido, orina, heces e hisopos imágenes y hallazgos de laboratorio, las políticas de aislamiento y alimentación necesidad de admisión y mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). **CE:** RN expuestos, pero no infectados, lactantes>30 días, literatura gris, mortinatos. FB: 30 Agosto 20 BD: PubMed, Cochrane Library, BioXRiv, MedRivand Web of Science) for articles from January 2020. BM: si VC: si	**n: 74** estudios (37 series de casos, 34 informes de casos, dos estudios de cohortes retrospectivas y un estudio transversal) 15 China, 11 EEUU, 4 Francia, 6 España, 9 Italia, 6 GB, 2 de India, Turquía e Hispanoamérica, y 1 de México, Bélgica, Canadá, Suiza, Alemania, Corea y Kuwait **N: 176**	Edad gestacional: 36.9 (26-41), varones 62.4%; Nueve (5,1%) neonatos requirieron reanimación en sala de partos confirmación microbiológica: RT-PCR; solo 2 por Serología IgM +. Media de edad al diagnóstico 5 días (0-30) Infección adquirida postparto confirmada: 6,6%; intraparto 3,3%; Probable adquirida postparto: 63,9% Síntomas: 5,.1% de los RN; fiebre en 43 / 97 (44,3%), respiratorios 51/97 (52,5%); gastrointestinales (dificultad para alimentarse, disminución de la ingesta oral, vómitos o diarrea) 35/97 (36%), neurológicos: (hipotonía /irritabilidad/apnea) 18(18.6%); Hemodinámicos: 10/97(10,3%); Otros (conjuntivitis, rash) 9/97(9.2%) Ingreso en UCIN: 67 (38,3%): 30 RNPT (estancia media en la de 8 días (mín. 1; máximo 69 días) Mortalidad: Tres de los 176 neonatos (1,7%) por razones que parecen no estar relacionadas con la infección por SARS-CoV-2. La falta de separación madre-neonato al nacimiento se asoció significativamente con incidencia tardía (después de las primeras 72 h de vida) de infección neonatal SARS-CoV-2 (OR 4,94; IC 95: 1,98 a 13,08); ORa 6,6 (IC del 95: 2,6 a 16), y OR para lactancia materna OR 0,35 (IC 95: 0,19 a 1,18); ORa 2,2 (IC 95: 0,7 a 6,5).	**Conclusión principal:** El 55.1 % de los RN con COVID-19 son sintomáticos. Los síntomas más frecuentes son la fiebre y síntomas gastrointestinales y respiratorios leves con evolución favorable. La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 ocurren después de las primeras 72 h de vida. La lactancia materna no parece **Limitaciones/sesgos: t**amaños muestrales muy pequeños (todos n<20). 13 estudios de baja calidad,

Tabla A2.5.2 Tabla resumen de estudios sobre gestantes y recién nacidos, otros estudios

Estudio Diseño	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Sánchez-Luna M[97] 2021 España Estudio transversal prospectivo multicéntrico (79 hospitales)	**CI:** neonatos nacidos de 497 mujeres infectadas por COVID-19 con datos de EG, prematuridad, datos antropométricos, Apgar, maniobras de resucitación, retraso ligadura cordón umbilical [1 minuto, categorizado como si o no), contacto piel con piel, modo de alimentación, test diagnósticos y evolución entre el 8 marzo a 26 de mayo de 2020.	**N: 503** Rn. RNPT <37 sem 15.7 %; <32 sem: 5, 2% - comorbilidad materna: 28%: obesidad 7,2%, infertilidad 3,4%, enf autoinmune 2,6%, respiratorias 2,6%, hipotiroidismo 2,6%. - Parto: cesáreas: 33% - Reanimación: presión positiva con mascarilla: 8,7%; intubación y masaje cardiaco: 2.6%; retraso ligadura cordón: 43% Asintomáticos: 404; media de ingreso: 48 horas [RIQ 48-56 horas] sintomáticos: 98; media días de ingreso: 2,5 días [RIQ 2,5 a 7] Estudios microbiológicos: RT-PCR NF: 469(93,2%), heces :15 (3%), lavado broncoalveolar: 5, sangre: 3, orina 1 Resultados: RT-PCR NF 3% positivos a las 3 horas de vida [RIQ: 1 a 12] y 97% negativos; a las 48 horas [RIQ 30 a,48] 13/14 se negativizan (2.8%) en el 2º RT-PCR; 2.7% (4/144) fueron +: 1 un RNPT tuvo síndrome de distrés respiratorio transitorio y los 3 restantes asintomáticos. No hospitalizados: 305 seguimiento telefónico:(83,5%) asintomáticos. Ingresados en UCIN o cuidados intermedios: 197 (39.2%), sintomáticos: 98 (19,5%); por gravedad materna: 20 % y 79,8 %por dificultades de ingreso junto a la madre. Mortalidad: 1 en el parto con RT-PCR negativa. Contacto piel con piel: 51.8%. LM : 54.2%	**Conclusión principal:** La tasa de prematuridad fue casi tres veces superior a la registrada en nuestro país. De los 14 RN con RT-PCR positiva sólo hubo un caso con síntomas **Limitaciones (sesgos):** No figura la sintomatología de los RN ingresados. Registros restringidos a un conjunto de datos básicos.

14

[14] **Lista de abreviaturas**: a: años; BD: bases de datos; BM: búsqueda manual; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; DT desviación típica; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; Es: especificidad; ETS: enfermedades de transmisión sexual; EEUU: Estados Unidos de América; FB: fecha de búsqueda; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; G1: grupo 1; G2: grupo 2; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: hazard ratio (cociente de riesgos instantáneos); I^2: índice de heterogeneidad (%); IC 95: intervalo de confianza del 95%;IMD: inmunodeficiencia; MA: Metanálisis; MP: medida principal; n= número de estudios; N= número de pacientes; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; NOS: Newcastle Ottawa Scale; NF: nasofaríngeo; pac: paciente; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PI: prueba índice; PIM-2: pediatric index of mortality 2; PR: prueba de referencia; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RIQ: rango intercuartílico; RN: recién nacido. RNPT: Recién nacido pretérmino. RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo; RS: revisión sistemática; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; Se: sensibilidad; SIM-PedS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2; UCI: unidad de cuidados intensivos; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal; VC= valoración de la calidad de los estudios; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

3. Pruebas complementarias

Tabla A3.1.1. Resumen de la evidencia sobre pruebas PCR.

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Mallet[18] Nov 2020 Reino Unido RS de datos individuales	**CI**: artículos sobres series de casos o estudios longitudinales con extracción de RT-PCR en diferentes momentos y de diferentes muestras, con datos individuales. Se aplica QUADAS-2 modificado a cada estudio. **CE**: estudios de menos de 5 participantes, de desarrollo de la técnica PCR, otras revisiones sistemáticas, no referidos a SARS-CoV-2, sin registro de fechas.	**PI**: Test RT-PCR **PR**: no hay	**MP**: % positividad del test RT-PCR **Resultados**: de 5078 estudios se escogen 32, 81% chinos y sobre pacientes adultos. n=1023 participantes, 1619 test. Entre 0 y 4 d: muestra nasofaríngea + 89% (IC 95: 83 a 93). TRI + 90% (IC 95: 83 a 95). Heces + 55% (IC 95: 38 a 71) Entre 10 a 14 d: muestra nasofaríngea + 54% (IC 95: 47 a 61). TRI + 42% (IC 95: 33 a 50). Aclaramiento del virus en TRI más prolongado que en TRS (28 d [IC 95: 20-] vs 12 d [IC 95: 8 a 15d)] Aclaramiento en heces más corto que en vía respiratoria en 44% casos (IC 95: 33 a 55%)	**Principal conclusión:** RT-PCR no detecta todas las infecciones. Tiene mejor rendimiento si se usa precozmente. Tras 10 d de síntomas usar muestras de vía respiratoria inferior o heces. **Limitaciones (sesgos):** Todos los estudios tuvieron alto riesgo de sesgos: 31 estudios selección de pacientes que ya tenían una RT-PCR positiva, 11 estudios sesgo en seguimiento, 11 estudios sin esquema seguimiento predefinido
van Kasteren[2] Abr 2020 Países Bajos Rendimiento in vitro de varios RT-PCR	**CI:** kits PCR disponibles en el mercado, capacidad de producción, listados en FindDx, compatibles con otras PCR, información en inglés. **CE:** invitación a 20 casas comerciales, responden 7	**PI:** RT-PCR a diferentes diluciones, con muestras reales positivas y negativas a SARS-CoV-2 **PR:** comparación entre 7 casas comerciales	**MP:** eficiencia y R^2 (regresión lineal) **Resultados:** todos los test muestras eficiencia >96%. Todos R^2 > 0,97 **Otras medidas:** no hay reactividad con otros coronavirus.	**Principal conclusión:** los test estudiados pueden ser utilizados en la detección de infección por SARS-CoV-2 **Limitaciones (sesgos):** participación de las empresas voluntaria
Xu[17] Sept 2020 Australia RS	**CI:** series de casos, casos o cualquier otro estudio descriptivo sobre detección de SARS-CoV-2 en vía respiratoria y digestiva en <18 a, respecto al inicio de los síntomas o prueba anterior positiva. Incluyen asintomáticos **CE:** lengua no inglesa	**PI:** RT-PCR **PR: -**	**MP:** tiempo detección de SARS-CoV-2 en muestra. **Resultados:** Muestra nasofaríngea: detección en 68/69, como media 11,1d (DS 5,8), con rango de 0 a 24. Heces: detección 36/42, como media 23,8d (DS 8,8), con rango 10 a 33d. **Otras medidas:** 69 niños. Edad: 36horas a 15 a.	**Principal conclusión:** los niños parecen tener menor tiempo de detección de virus en vía respiratoria que los adultos (20d). En cambio, se detecta más tiempo en heces, sin saber el significado clínico. **Limitaciones (sesgos):** riesgo bajo de sesgos, algún estudio de secuencia de inclusión de pacientes. No incluyen datos de pacientes presintomáticos (tiempo total de detección del virus desconocido)

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Wandernoth[7] Ago 2020 Alemania Estudio pruebas diagnósticas básico	**CI:** 22 muestras positivas para RT-PCR y 22 muestras negativas. Incluye niños. **CE:** se escogen al azar	**PI:** espectrometría de masas. **PR:** RT-PCR	**MP:** concordancia positiva y negativa. **Resultados:** concordancia del 100% en ambos casos **Otras medidas:** tiempo hasta resultado menor en la prueba RT-PCR (120 frente a 480 minutos)	**Principal conclusión:** la espectrometría de masas es una técnica válida para el diagnóstico de COVID-19. Se añade a las ya disponibles. **Limitaciones (sesgos):** estudio básico, no aplicado en condiciones reales
Ricco[8] Jun 2020 Italia RS y MA	**CI:** artículos con diagnóstico de COVID-19 mediante RT-PCR en nasofaringe y con saliva, con datos crudos sobre resultados. **CE**: idioma distinto de inglés, francés, alemán y español	**PI:** RT-PCR en saliva. **PR:** RT-PCR en nasofaringe	**MP:** S, E, CPP, CPN ponderados. Índice Cohen kappa y OR diagnóstica. **Resultados:** se analizan 14 estudios. E 97,7% (IC 95: 93,8 a 99,2), S 83,4% (IC 95: 73,1 a 90,4), CPP 20,141 (IC 95: 8,207 a 49,430), CPN 0,203 (IC 95: 0,094 a 0,436), Cohen Kappa 0,75 (IC 95: 0,62 a 0,88), OR 110,562 (IC 95: 32,720 a 373,594) **Otras medidas:** elevada heterogeneidad. Riesgo de sesgo de publicación	**Principal conclusión:** de momento la RT-PCR en saliva no puede sustituir a la nasofaríngea. **Limitaciones (sesgos):** Recogida de saliva no estandarizada, uso de métodos de RT-PCR no diseñados para saliva, elevada heterogeneidad, estudios síncronos y asíncronos.
Palmas[10] Sept 2020 Italia Serie de casos	**CI:** <18 años diagnosticados de COVID-19 por RT-PCR positiva que precisaron ingreso. **CE:** no reflejados	**PI:** RT-PCR en saliva. **PR:** RT-PCR en nasofaringe	**MP:** comparación ciclos de PCR en cada localización, concordancia entre los dos test. **Resultados:** Cohen kappa 0,43 (IC 95: 0,014 a 0,855), ciclos de PCR para nasofaringe 21,6 (DS 5,1) y orofaringe 28,7 (DS 5,3) p<0,001 **Otras medidas:**	**Principal conclusión:** la detección en nasofaringe es superior **Limitaciones (sesgos):** se escogen pacientes que ya han sido diagnosticados por RT-PCR. n=11
Capecci[9] Sept 2020 Italia Estudio pruebas diagnósticas	**CI:** niños hospitalizados (no refieren con qué síntomas) por cualquier causa. **CE:** no figuran	**PI:** concordancia RT-PCR en muestra de aspirado nasofaríngeo y muestra nasofaríngea. **PR**: aspirado nasofaríngeo. Prueba de referencia no usada habitualmente.	**MP:** concordancia, Cohen Kappa **Resultados:** concordancia de 92% (IC 95: 88,3 a 94,6%) entre dos técnicas, índice Cohen kappa 0,63. **Otras medidas:** consideran patrón de referencia el aspirado nasofaríngeo y calculan S y E para la muestra seca nasofaríngea S 58,1% (IC 95: 43,1 a 71,8%) y E 97,7% (IC 95: 94,9 a 98,9%). Prevalencia 13,4%.	**Principal conclusión:** se sugiere el uso de aspirado nasofaríngeo sobre la muestra seca. **Limitaciones (sesgos):** no se exponen los criterios de inclusión.

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Butler - Laporte[12] Ene 2021 Canadá RS y MA	**CI:** estudios que comparan detección de SARS-CoV-2 en saliva frente a detección nasofaríngea y que dan datos suficientes para construir tabla 2x2 **CE:** estudios sin aleatorización o sin muestras no consecutivas, estudios con < 20 pacientes, estudios caso-control, estudios con alto riesgo de sesgo por QUADAS-2	**PI:** RT-PCR en saliva por cualquier método de recogida **PR:** RT-PCR en nasofaringe, considerando que es un test de referencia imperfecto aplican corrección a los resultados.	**MP:** S y E ponderadas. **Resultados:** 16 estudios, media de 370 pares de muestras, mediana 117. Dos estudios de más de 1900 pacientes en contexto de despistaje poblacional. En saliva: S 83.2% (IC 95: 77,4% a 91,4%) y E de 99,2% (IC 95: 98,2% a 99,8%). En nasofaringe: S 84,8 % (IC 95: 76,8% a 92,4%) y E de 98,9% (IC 95: 97,4% a 99,8%). **Otras medidas:** S y E en ámbito ambulatorio. En saliva: S 84,5% (IC 95: 73% a 95,6%) y E de 99,0% (IC 95: 97,0% a 99,7%). En nasofaringe: S 88,0 % (IC 95: 77,5% a 95,8%) y E de 98,7% (IC 95: 96,2% a 99,8%).	**Principal conclusión:** los resultados sugieren que la precisión de la prueba RT-PCR en saliva es similar en la de nasofaringe especialmente en el ámbito ambulatorio. **Limitaciones (sesgos):** la mayor parte de los estudios incluidos tiene riesgo de sesgos según la herramienta QUADAS-2. No se analizan resultados en la cohorte de pacientes graves.
Di Pietro[11] Ene 2021 Italia Estudio pruebas diagnósticas	**CI:** niños que precisan hospitalización por cualquier causa. **CE:** - No hay consentimiento informado.	**PI:** RT-PCR en frotis nasofaríngeo. **PR:** RT-PCR en aspirado nasofaríngeo.	**MP:** S y E. CCP y CPN. Concordancia. **Resultados**: n=134 pacientes, 300 muestras apareadas. Prevalencia 13,4%. Concordancia global 92% (IC 95: 88,3 a 94,6%). S global 58,1% (IC 95: 43,1 a 71,8%), E global 97,7% (IC 95: 94,9 a 98,9%). **Otras medidas**: <6 años S 66,7% (IC 95: 37,6 a 86,9%). > 6 años S 66,7% (IC 95: 37,6 a 86,9%).	**Principal conclusión:** el frotis nasofaríngeo tiene baja S para detectar SARS-CoV-2 en comparación con el aspirado y alta E. Un resultado negativo del frotis no debe ser la única prueba para descartar la presencia del virus. Se sugiere un mejor rendimiento del test en menores de 6 años. **Limitaciones**: algunos frotis nasofaríngeos se obtienen tras el aspirado, lo que puede interferir en su resultado. No hay correlación con la clínica.
Trobajo-Sanmartín[13] Ene 2021 España Estudio de pruebas diagnósticas	**CI:** síntomas compatibles con COVID-19. Atención primaria. N=337 RT-PCR+ y 337 con RT-PCR - elegidos al azar. Niños 103 **CE:** aceptación voluntaria	**PI:** RT-PCR en muestra de saliva auto-recogida. **PR:** RT-PCR en frotis nasofaríngeo.	**MP:** S, E y concordancia (ƙ). **Resultados:** S 51,9% (IC 95: 46,3 a 57,4%), S en umbral de ciclos ≤30 91,6% (IC 95: 86,7 a 96,5%). E 99,1% (IC 95: 97,0 a 99,8%). Ƙ=0,50 (IC 95: 0,45 a 0,56), concordancia del 75%. **Otras medidas:** niños S 60% (IC 95: 44,6 a 75,4%) y S en umbral de ciclos ≤30 100% (IC 95: 83,3 a 100%). No hay diferencias en la S según presencia de síntomas.	**Principal conclusión:** dada la baja S la saliva no puede reemplazar la muestra nasofaríngea, podría ser una alternativa en despistajes masivos. **Limitaciones (sesgos):** selección de los pacientes no consecutiva ni aleatoria.
Fougère[14] Ago 2021 Suiza Estudio de pruebas diagnósticas	**CI:** niños sintomáticos en ámbito ambulatorio N=397 **CE:** niños que precisan hospitalización, anticoagulados o con evidencia de COVID-19 pasado.	**PI:** RT-PCR en saliva escupida **PR:** RT-PCR en frotis nasofaríngeo.	**MP:** % de muestras de RT-PCR positivas en saliva y en NF. **Resultados:** S en saliva usando frotis NS como estándar 85,2% (IC 95: 78,2 a 92,1), S en NF usando saliva como estándar 94,5% (IC 95: 89,8 a 99,2). S en saliva pasados 4 días de síntomas 70% **Otras medidas:** carga viral en saliva menor que en NF	**Principal conclusión:** la S de la muestra en saliva es menor que en NF pero equivalente con altas cargas virales. **Limitaciones (sesgos):** el grupo analizado de niños menores de 6 años es muy pequeño para poder obtener conclusiones.

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Lee[15] Abr 2021 Varios países RS y MA	**CI:** estudios sobre muestras obtenidas en saliva, orofaringe o localización nasal anterior comparando con muestra NF para RT-PCR N=46 **CE:** lengua distinta al inglés, estudios repetidos del mismo hospital	**PI:** RT-PCR en saliva, orofaringe o de muestra nasal **PR:** RT-PCR en frotis nasofaríngeo	**MP:** S, E de cada muestra **Resultados:** Saliva: S 88% (IC 95: 81 a 93%). Orofaringe: S 88% (IC 95: 81 a 93%). Nasal anterior: S 88% (IC 95: 81 a 93%). Combinado nasal/orofaríngeo: S 97% (IC 95: 90-100%) **Otras mediadas:** análisis por subgrupos. **Saliva**: sintomáticos S 88% (IC 95: 79 a 95%) vs asintomáticos S 87% (IC 95: 70 a 98%). Duración síntomas: <7días S 89% (IC 95: 73 a 99%). >7 días S 74% (IC 95: 62 a 85%) Auto-recogida S 92% (IC 95: 86 a 96%), supervisada S 83% (IC 95: 60 a 98%). **Orofaringe**: no se dan otras medidas por la escasez de datos. **Nasal anterior**. Sintomáticos S 82% (IC 95: 73 a 91%) vs asintomáticos S 83% (IC 95: 62 a 97%). Duración síntomas: <7días S 88% (IC 95: 74 a 95%). >7 días S 76% (IC 95: 60 a 87%) Auto-recogida S 93% (IC 95: 85 a 98%), supervisada S 68% (IC 95: 47 a 86%).	**Principal conclusión:** aunque las muestras alternativas parecen prometedoras, la muestra considerada como patrón oro para la detección del SARS-CoV-2 sigue siendo el frotis nasofaríngeo. **Limitaciones (sesgos):** solo se incluyen estudios en lengua inglesa. La calidad de los estudios analizados es baja. No diferencian por edad por lo que no se pueden extraer datos pediátricos.

15

[15] a: años. CPN: cociente de probabilidad negativo. CPP: cociente de probabilidad positivo. d: días. DS: desviación estándar. E: especificidad. LoD: límite de detección. MA: metanálisis. OR: odds ratio. RNA: ácido ribonucleico. RS: revisión sistemática. RT-PCR: transcripción inversa - reacción en cadena de la polimerasa. rRT-PCR: PCR rápida. S: sensibilidad. SARS-CoV-2: coronavirus 2 - síndrome respiratorio agudo grave. TRA: test rápido antigénico. TRI: tracto respiratorio inferior. TRS: tracto respiratorio superior. vs: *versus*. +: positivos. -: negativos.

Tabla A3.1.2. Resumen de la evidencia de pruebas en punto de atención (PCR rápida y prueba antigénica)

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Zhen[22] Sept 2020 EE.UU. Estudio pruebas diagnósticas. Utilidad clínica.	**CI:** kits de rRT-PCR (punto de atención) disponibles en esa fecha. Pacientes sintomáticos con RT-PCR convencional positiva o negativa. Incluye niños. **CE:**	**PI:** rRT-PCR Xpert, ID NOW, ePlex **PR:** RT-PCR convencional (Hologic Panther Fusion)	**MP:** LoD, % concordancia positiva y negativa, Cohen kappa. **Resultados:** valores de concordancia positiva entre 87,9 y 98,3%; concordancia negativa 100%. LoD 100 copias/ml hasta 20 000 copias/ml. **Otras medidas:** mejores resultados a favor de Xpert. Prevalencia 49,03%	**Principal conclusión:** el mejor test (Xpert) tiene una tasa de FN de 1,7%. El resto tienen baja sensibilidad **Limitaciones (sesgos):** las pruebas se hicieron sobre muestras congeladas
LeBlanc[23] May 2020 Canadá Estudio básico de pruebas diagnósticas.	**CI:** kits de rRT-PCR (punto de atención) disponibles en esa fecha. Estudio en laboratorio sobre muestras de cultivo de virus SARS-CoV-2 **CE:**	**PI:** rRT-PCR (24 kits) **PR:** cultivo de virus a diferentes diluciones	**MP:** LoD. **Resultados:** LoD 3,4 a 4.5 log10 copias/ml **Otras medidas:**	**Principal conclusión:** casi todos los LoD son consistentes entre diferentes laboratorios, hay alguna excepción. **Limitaciones (sesgos):** no se realiza comparación con otros métodos de detección de ácidos nucleicos.
Smithgall[21] May 2020 EE.UU. Evaluación de pruebas diagnósticas.	**CI:** kits de rRT-PCR (punto de atención) disponibles en esa fecha. Pacientes sintomáticos con RT-PCR positiva previa. **CE:**	**PI:** rRT-PCR **PR:** RT-PCR convencional Roche.	**MP:** concordancia entre resultados **Resultados:** comparado con convencional hay concordancia + 73,9% con ID Now y de 98,9% con Xpert. Concordancia en resultados - 100% con ID Now y de 90,2% con Xpert. Para ciclos > 30 la concordancia + es de 34,3% con ID Now y de 97,1% con Xpert	**Principal conclusión:** + el test Xpert tiene buena concordancia con cualquier carga viral, mientras que ID Now no. **Limitaciones (sesgos):** + solo dos muestras eran de pacientes pediátricos.
Dinnes[27] Ago 2020 Reino Unido RS Cochrane	**CI:** estudios sobre pacientes con sospecha de COVID-19 con cualquier técnica en punto de atención, comparado con cualquier patrón de referencia **CE:** no figuran	**PI:** test antigénicos en punto de atención y test rápidos de PCR. **PR:** la utilizada en cada estudio.	**MP:** tablas 2x2, riesgo de sesgos, S y E con su IC, datos ponderados en caso de poder calcularse. **Resultados:** 22 estudios. Para test antigénico: S 56.2% (IC 95: 29,5 a 79,8%). E 99.5% (IC 95: 98,1% a 99,9%) Para PCR en tiempo real: S 95,2% (IC 95::86,7% a 98,3%) y E 98.9% (IC 95: 97,3% a 99,5%)	**Principal conclusión:** los test rápidos tienen potencial para poder ser usados como despistaje para el uso posterior de RT-PCR, permitiendo una detección precoz de pacientes positivos. La evidencia no es suficientemente fuerte para determinar su utilidad. **Limitaciones (sesgos):** alto riesgo de sesgo en la selección de pacientes, falta de información sobre cegamiento de patrón de referencia, en 16 estudios se descarta COVID-19 con una única RT-PCR negativa.

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Dinnes[28] Mar 2021 Reino Unido RS Cochrane	**CI:** estudios sobre pacientes con sospecha de COVID-19 con cualquier técnica en punto de atención, comparado con cualquier patrón de referencia N=78 estudios, 24 087 muestras **CE:** no figuran	**PI:** test antigénicos en punto de atención y test rápidos de PCR. **PR:** la utilizada en cada estudio, casi todos 1 única RT-PCR.	**MP:** tablas 2x2, riesgo de sesgos, S y E con su IC, datos ponderados en caso de poder calcularse. **Resultados:** 78 estudios. Para **test antigénico**: Sintomáticos (27 estudios, n=15 530): S 72,0% (IC 95: 63,7 a 79%). E 99.5% (IC 95: 98,5% a 99,8%) Asintomáticos (10 estudios, n=1581): S 58,1 % (IC 95: 40,2 a 74,1%). E 98,9% (IC 95: 93,6% a 99,8%) Para **PCR en tiempo real** (26 estudios, n=4351) S 95,1% (IC 95: 90,5 a 97,6%) y E 98,8% (IC 95: 98,3% a 99,2%)	**Principal conclusión:** los test rápidos tienen S variable; los que cumplen los requisitos de la OMS (S>80% y E>97%) podrían ser utilizados en vez de la RT-PCR cuando se requiere tomar una decisión inmediata o no se puede obtener una respuesta con RT-PCR en un tiempo apropiado. Para pacientes asintomáticos la evidencia es aún más limitada. La S de las pruebas rRT-PCR varían según marcas comerciales y no hay datos suficientes para conocer su utilidad en asintomáticos o según el tiempo de evolución de los síntomas. Se debe conocer el test utilizado en cada laboratorio. **Limitaciones (sesgos):** los estudios para TRA son de mejor calidad metodológica. Riesgo elevado de sesgo por la selección de participantes en el 37% de los estudios, en el 85% por debilidad del patrón oro, en el 37% por los flujos de pacientes. En el 50% las pruebas índice no se desarrollan según su propósito.
Nagura-Ikeda[24] Sept 2020 Japón Estudio de pruebas diagnósticas.	**CI:** casos diagnosticados de COVID-19. Sintomáticos y asintomáticos. **CE:** no figuran	**PI:** diferentes rRT-PCR, TRA y RT-PCR en saliva escupida. **PR:** RT-PCR previa.	**MP:** S analítica para cada tipo de prueba. LoD **Resultados:** S para cada tipo de test fue variable: test RT-PCR entre 80,6 y 81, 6%), test rápidos 76,7 a 78,6% y TRA de 11,7%. **Otras medidas:**	**Principal conclusión:** la saliva escupida puede ser una muestra alternativa. Los TRA no ofrecen sensibilidad suficiente **Limitaciones (sesgos):** sin pacientes pediátricos. Saliva recogida tres días tras la RT-PCR índice. No se analizan muestras negativas.
Linares[29] Oct 2020 España Estudio de pruebas diagnósticas	**CI:** casos sospechosos de COVID-19 y contactos estrechos asintomáticos que acuden a atención primaria y urgencias hospitalarias. Solo adultos **CE:** no figuran	**PI:** TRA Panbio en muestra nasofaríngea **PR:** RT-PCR	**MP:** concordancia Cohen kappa. S y E divididos por duración de síntomas. **Resultados:** S 73,3% (IC 95::62,2% a 83,8%), E 100%. Aumenta S en duración de síntomas <7d: S 86,5% (IC 95::75,5% a 97,5%), k 0,904. En asintomáticos: S 54,5%, k 0,667 (IC 95: 0,25 a 0,84). **Otras medidas:** incidencia 518,8/100 000. Prevalencia 23,5%. 135 sintomáticos y 17 pacientes asintomáticos, contactos estrechos en urgencias hospitalarias y 55 sintomáticos y 50 asintomáticos en atención primaria.	**Principal conclusión:** TRA Panbio tiene alta S y E para ser usado en pacientes sintomáticos de menos de 7 días de evolución. **Limitaciones (sesgos):**

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Albert[30] Nov 2020 España Estudio de pruebas diagnósticas	**CI:** casos sospechosos de COVID-19 que acuden a atención primaria. Incluye niños. **CE:** no figuran	**PI:** TRA Panbio en muestra nasofaríngea **PR:** RT-PCR y cultivo virus en casos discordantes	**MP:** concordancia Cohen kappa. Diferencia de medias entre grupos. Curva ROC para LoD. **Resultados:** k 0,87 (IC 95: 0,79 a 0,94). S 79,6% (IC 95::67% a 88,8%), E 100% (IC 95::98,7% a 100%). LoD <25 ciclos de RT-PCR o >5,9log_{10} copias/ml en cultivo. **Otras medidas:** 412 pacientes consecutivos, 85 niños. Aumento de S a 80,4 % (IC 95::66,8% a 89,3%) en caso de síntomas <5d. Menor S en niños 62,5% (IC 95::30,6% a 86,3%). 11 casos discordantes tenían cultivo negativo. Prevalencia: 10,4%	**Principal conclusión:** el TRA Panbio tiene buen rendimiento en atención primaria. **Limitaciones (sesgos):** referido a pacientes sintomáticos.
Villaverde[31] Ene 2021 España Estudio de pruebas diagnósticas	**CI:** casos <16 a sospechosos de COVID-19 que acuden a urgencia hospitalaria. **CE:** contactos estrechos COVID-19	**PI:** TRA Panbio en muestra nasofaríngea **PR:** RT-PCR. Recogida simultánea.	**MP:** concordancia Cohen kappa. S, E, VPP, VPN, CPP y CPN. Diseño de no inferioridad. **Resultados:** k 0,6. S 45,4% (IC 95: 34,1 a 57,2), E 99,8% (IC 95: 99,4 a 99,9). 92.5% (95%CI, 78.6-97.4). VPN 97,3 % (IC 95: 96,8 a 97,8). CPP 233,8 (IC 95: 73,5 a 743,3) y CPN 0,54 (IC 95: 0,44–0,67). **Otras medidas:** prevalencia 4,8%	**Principal conclusión:** el TRA Panbio en niños tiene baja S. Se puede considerar su uso como herramienta de despistaje en pacientes sintomáticos, recurriendo a RT-PCR en casos de alta sospecha. **Limitaciones (sesgos):** estudio anidado. No refiere ciclos de RT-PCR de los casos FN.
Sood[32] Abr 2021 EE.UU. Estudio pruebas diagnósticas	**CI:** niños < 18 años sintomáticos o contactos asintomáticos. n=774, 84% hispanos. **CE:** no expuestos.	**PI:** TRA BinaxNow en muestra nasal anterior **PR:** RT-PCR en saliva escupida.	**MP:** concordancia entre test. S y E. **Resultados:** concordancia + 56,2% (IC 95: 49,5 a 62,8%), entre asintomáticos 51,1 % (IC 95: 53,4 a 74,4%) y entre sintomáticos de 64,4% (IC 95: 49,5 a 62,8%). S 56,2% (IC 95: 49,7 a 62,6%) y E 98,4% (IC 95: 97,3 a 99,4%) Otras medidas: concordancia según ciclos (Ct). Ct≤25 concordancia + de 93,8% (IC 95: 69,8 a 99,8%)	**Principal conclusión:** los TRA nasales anteriores pueden identificar la mayor parte de las infecciones en individuos contagiosos por su nivel de carga viral. La repetición de los TRA puede servir para compensar su baja S. **Limitaciones (sesgos):** la prueba de referencia no es la habitual y está usada en un contexto fuera de indicación (solo individuos sintomáticos).
Health Information and Quality Authority[6] Ago 2020 Irlanda RS y MA.	**CI:** ver protocolo para síntesis de evidencia en www.hiqa.ie. Estudios que comparan RT-PCR en otras muestras vs nasofaringe o TRI. Incluye estudios pediátricos. **CE:** no reflejados.	**PI:** RT-PCR en cualquier muestra, test antigénicos o PCR en punto de atención **PR:** RT-PCR en nasofaringe o TRI	**MP:** S, E, ponderados. **Resultados:** + saliva 82,9 a 100% frente a + nasofaringe 76,7 a 100%, concordancia positiva 65,4 a 100%. + saliva con métodos diferentes a PCR elevada tasa de falsos positivos y negativos. + nariz 81,7 a 100% frente a + nasofaringe 70 a 100%, concordancia positiva 62,3 a 100%. **Otras medidas:** RT-PCR en nariz en punto de atención tiene 7,7% de falsos negativos.	**Principal conclusión:** inconsistencia en los resultados de los test RT-PCR. Evidencia con otras técnicas indica poca precisión diagnóstica. Muestras en saliva y nariz pueden ser alternativa en algunos contextos. **Limitaciones (sesgos):** selección de participantes, flujo de pacientes y realización de prueba, dudas en pruebas de referencia, algunos estudios se incluyen antes de revisión por pares

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Health Information and Quality Authority[20] Oct 2020 Irlanda RS.	**CI:** ver protocolo para síntesis de evidencia en www.higa.ie. Informe rápido (ver protocolo). Revisión sobre todos los tipos de pruebas diagnósticas. **CE:** no reflejados.	**PI:** RT-PCR, RRT-PCR, test antigénicos por ELISA o rápidos, **PR:** -	**MP:** S y E media. S y E de estudios no incluidos en MA. **Resultados:** para RT-PCR S media ≥99% y E media ≥96%. rRT-PCR: S entre 40 y 88% para saliva o nasofaringe, S>90% para técnicas que purifican RNA. Para TRA: S media 56,2% (IC 95: 29,5% a 79,8%). E media 99,5% (IC 95: 98,1% a 99,9%). **Otras medidas:** las muestras colectivas pueden ser útiles como despistaje en entornos de baja prevalencia.	**Principal conclusión:** RT-PCR es patrón de referencia y el método que debe ser de elección. rRT-PCR menor rendimiento y S. TRA limitar a individuos con alta carga viral (primeros días de individuos sintomáticos). Test -: interpretados como "no se detecta SARS-CoV-2". Evitar usar TRA en contextos no validados (con prevalencia desconocida). Los test rápidos pueden resolver situaciones en que los test de laboratorio no resulten útiles por su tiempo de respuesta. Se puede necesitar revisión de las estrategias diagnósticas de cada país periódicamente. **Limitaciones (sesgos):** la mayor parte de los estudios para precisión de pruebas alternativas a RT-PCR tienen sesgos en diseño, realización e informe de los datos individuales. Importante sesgo de precisión en subpoblaciones y contextos como asintomáticos, personal sanitario o en atención primaria.

16

[16] a: años. CPN: cociente de probabilidad negativo. CPP: cociente de probabilidad positivo. d: días. DS: desviación estándar. E: especificidad. LoD: límite de detección. MA: metanálisis. MP: medida principal. OR: odds ratio. RNA: ácido ribonucleico. RS: revisión sistemática. RT-PCR: transcripción inversa - reacción en cadena de la polimerasa. rRT-PCR: PCR rápida. S: sensibilidad. SARS-CoV-2: coronavirus 2 - síndrome respiratorio agudo grave. TRA: test rápido antigénico. TRI: tracto respiratorio inferior. TRS: tracto respiratorio superior. vs: versus. +: positivos. -: negativos.

Tabla A3.1.3. Valoración QUADAS-2 para estudios de pruebas diagnósticas individuales (tipo de muestra, PCR rápida y prueba de antígenos). [17]

	Probabilidad de sesgos				Preocupación sobre aplicabilidad		
Estudios	**Selección de pacientes**	**Prueba índice**	**Prueba referencia**	**Flujo y tiempos**	**Selección de pacientes**	**Prueba índice**	**Prueba de referencia**
Palmas 2020	☹	☺	☹	☹	☹	☺	☺
Capecci 2020	☹	☺	☹	☺	☹	☺	☺
Chen 2020	☹	☺	☹	☺	☹	☺	☺
Zhen 2020	☹	☺	☹	☺	☹	☺	☺
Smithgall 2020	☹	☺	☺	☺	☹	☺	☺
Nagura-Ikeda 2020	☹	?	☺	☺	☹	☺	☺
Linares 2020	☺	☺	☺	☺	☹	☹	☺
Albert 2020	☺	☺	☺	☺	☹	☹	☺
Villaverde 2021	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Di Pietro 2021	☹	☺	☹	☹	☹	☺	☺
Sood 2021	☺	☹	☹	☺	☺	☹	☺
Fougère 2021	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺

[17] ☺ Probabilidad baja ☹ Probabilidad alta ? Probabilidad incierta.

Tabla A3.2.1. Resumen de la evidencia sobre pruebas serológicas, metanálisis.

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Hanson[35] 2020 Estados Unidos Revisión Sistemática	**CI:** estudios hasta junio 2020 que determinaran precisión diagnóstica de IgM, IgG, IgA y / o anticuerpos totales anti-SARS-CoV-2. **CE:** estudio de menos de 30 muestras o con datos faltantes para calcular S, E.	**PI:** test serológicos (CLIA, ELISA, LFIA). **PR:** pruebas de amplificación de ácido nucleico viral.	**MP: Resultados** Se incluyeron para análisis 31 estudios. Para IgM: La S en la semana 1 tras el inicio de los síntomas fue de 0,33 (IC 95:0,25 a 0,41) y en la semana 2 de 0,73 (IC 95:0,66 a 0,78). La E en ambas semanas fue del 0,98 (IC 95:0,97 a 0,99). En semana 3 la S fue del 0,89 (IC 95:0,82 a 0,93). Para IgG: La S en la semana 1 tras el inicio de los síntomas fue de 0,23 (IC 95:0,16 a 0,32) y en la semana 2 de 0,68 (IC 95:0,62 a 0,73). La E en ambas semanas fue del 0,99 (IC 95:0,99 a 0,99). En semana 3 la S fue del 0,95 (IC 95:0,92 a 0,96). Para el total de anticuerpos: La S en la semana 1 tras el inicio de los síntomas fue de 0,50 (IC 95:0,32 a 0,69) y en la semana 2 de 0,94 (IC 95:0,84 a 0,98). La E en ambas semanas fue del 1 (IC 95:0,99 a 1). En semana 3 la S fue del 0,98 (IC 95:0,89 a 1).	**Principal conclusión:** Los test serológicos carecen de la sensibilidad adecuada para descartar una infección durante las dos primeras semanas de síntomas. Pueden ser útiles a partir de la tercera-cuarta semana en caso de pruebas de amplificación del ácido nucleico negativas y clínica sugerente, y en casos de SIM-PEDS. No se recomienda el empleo de test de IgA. El rendimiento de LFIA fue más variable que los test CLIA o ELISA. **Limitaciones (sesgos):** mayoría de los estudios tipo caso-control o serie de casos.
Mekonnen[34] 2020 China Revisión sistemática y metanálisis	**CI:** estudios en lengua inglesa hasta mayo 2020 que determinaran precisión diagnóstica de los distintos test serológicos empleados, así como cinética de anticuerpos. **CE:** estudio con datos faltantes para calcular S, E.	**PI:** test serológicos (CLIA, ELISA, LFIA, LIPS). **PR:** pruebas de amplificación de ácido nucleico viral.	**MP (Describir): Resultados** Se incluyeron para análisis 24 estudios. Para CLIA: La S fue del 0,92 (IC 95: 0,86 a 0,95). La E fue del 0,99 (IC 95: 0,97 a 0,99). Para ELISA: La S fue del 0,86 (IC 95: 0,82 a 0,89%). La E fue del 0,99 (IC 95: 0,98 a 1). Para LFIA: La S fue del 0, 78 (IC 95: 0,71 a 0,83). La E fue del 0, 98 (IC 95: 0,96 a 0,99). **Otras medidas:** La S de CLIA-IgG fue del 0,92 (IC 95 0, 91 a 0,98) y la S de CLIA-IgM fue del 0,84 (IC 95 0,67 a 0,93). Hubo una ligera disminución en la positividad de anticuerpos al pasar 15 días tras el inicio de los síntomas.	**Principal conclusión:** Los test tipo CLIA demostraron la mejor precisión diagnóstica, seguidos de ELISA (aunque no pueden recomendar el uso de uno u otro). No se recomienda el uso de test LFIA. La mejor sensibilidad de los test se logra entre el día 11 y 15 tras el inicio de los síntomas. **Limitaciones (sesgos):** mayoría de los estudios tipo caso-control o serie de casos. Se incluyeron algunos artículos que no habían sido previamente sometidos a revisión por pares. Alta variabilidad en los estudios a la hora de indicar el tiempo desde el inicio de los síntomas.

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Chen[33] 2021 China Revisión sistemática con meta-análisis	**CI:** estudios que incluyeran pacientes con enfermedad confirmada por amplificación de ácido nucleico y determinación por cualquier test serológico que ofreciese datos de precisión diagnóstica de distintas combinaciones de anticuerpos. **CE:** estudio de menos de 10 casos o con datos faltantes para calcular S, E.	**PI:** test serológicos (CLIA, ELISA, LFIA). **PR:** pruebas de amplificación de ácido nucleico viral.	**MP (Describir): Resultados** Se incluyeron para análisis 68 estudios. La S para IgM+IgG+/- fue del 0,68 (IC 95: 0,62 a 0,73). La S para IgG+IgM+/- fue del 0,73 (IC 95: 0,69 a 0,77). La S para IgM+ o IgG+ fue del 0,79 (IC 95: 0,76 a 0,83). La E fue en todas ellas del 0,98 al 1. Para IgA la E fue del 0,88 (IC 95: 0,82 a 0,92). La S de CLIA fue del 0,86 (IC 95; 0,73 a 0,94). La S de ELISA fue del 0,83 (IC 95; 0,76 a 0,88). La S de LFIA fue del 0,75 (IC 95; 0,71 a 0,79). La S de IgG+ o IgM + aumentó del 0,76 (IC 95:0,72 a 0,79) al 0,93 (IC 95:0,90 a 0,95) de la semana 2 a la semana 3 tras el inicio de los síntomas.	**Principal conclusión:** Los test mejoran su precisión diagnóstica tras dos semanas del inicio de los síntomas. CLIA es el test que mejor precisión diagnóstica muestra. IgM e IgG son los anticuerpos que mostraron mayor sensibilidad. **Limitaciones (sesgos):** la mayoría de estudios con diseño caso-control o series de casos, muchos estudios no fueron doble ciego. Falta de estratificación de los resultados por días desde el inicio de los síntomas. Alta heterogeneidad entre estudios.

18

[18] IgM: Inmunoglobulina M; IgG: Inmunoglobulina G; IgA: Inmunoglobulina A; S: sensibilidad; E: especificidad; CLIA: chemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IC 95: Intervalo de confianza al 95%; LFIA: lateral flow immunoassay; LIPS: luciferase immunoprecipitation system; MP: medida principal; SIM-PEDS: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico%.

Tabla A3.2.2. Resumen de la evidencia sobre pruebas serológicas, otros estudios,

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Serrano[36] 2020 España Pruebas diagnósticas	**CI:** se incluyeron 152 muestras de 130 pacientes, de los cuales 109 presentaban COVID-19 confirmado por estándar de referencia. Se tomaron 62 muestras sanguíneas de pacientes sin la enfermedad y del año previo al estudio. **CE:** no indicados.	**PI:** ELISA IgG / IgA (Euroimmun) y tres LFIA: Hangzhou Alltest Biotech, Wuhan UNscience Biotechnology y Guangzhou Wondfo Biotech. **PR:** pruebas de amplificación de ácido nucleico viral. Y muestras serológicas de pacientes sin COVID-19 para calcular la E.	**MP (Describir): Resultados** Se analizaron 152 muestras de 130 pacientes. La S de ELISA IgG fue del 0,81 (IC 95: 0,73 a 0,87) y la E del 1. La S de ELISA IgA fue del 0,93 (IC 95: 0,87 a 0,96) y la E del 0,8. **Otras medidas:** La S mejoró conforme pasaban más días desde el inicio de los síntomas: para ELISA IgA la S a partir del día 15 fue de 0,98 (IC 95: 0,89 a 0,99); para ELISA IgG a partir del día 15 la S fue de 0,96 (IC 95: 0,86 a 0,99)	**Principal conclusión:** Los test serológicos mejoraron su precisión tras 8-15 días el inicio de los síntomas. LFIA e IgM tienen menos sensibilidad. Los test IgA son menos específicos. **Limitaciones (sesgos):** escaso tamaño muestral, tipo de estudio.

19

[19] IgM: Inmunoglobulina M; IgG: Inmunoglobulina G; IgA: Inmunoglobulina A; S: sensibilidad; E: especificidad; CLIA: chemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IC 95: Intervalo de confianza al 95%, LFIA: lateral flow immunoassay; LIPS: luciferase immunoprecipitation system; MP: medida principal; SIM-PEDS: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

Tabla A3.3.1. Valoración de la Calidad escala de Newcastle-Ottawa. Características analíticas de la infección COVID-19 en pediatría (0-18 años). Otros estudios con información suplementaria a la de las revisiones sistemáticas y metanálisis. [20]

Autor Año	(1) Muestra representativa	(2) Tamaño muestral	(3) Falta de respuesta	(4) Valoración de la exposición	(5) Ajuste de factores de confusión	(6) Valoración del efecto	(7) Test estadístico	Total
Mc Laren S.H. 2020	★	0	0	★	0	★	0	★★
Storch-de-Gracia P 2020	★	0	0	★	★	★	★	★★★★★

[20] Un punto por cada criterio excepto el criterio 5 que admite 1 o 2 puntos.

Tabla A3.3.2. Resumen de la evidencia: características analíticas de la infección COVID-19 en pediatría (0-18 años). Revisiones sistemáticas y metanálisis.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición/ Comparación	Medidas de Resultado/ Resultado	Comentarios
Yoon S[39] Septiembre 2020 RS 43 publicaciones	**CI**: diagnóstico de confirmación por RT-PCR Casos clínicos, series de casos **CE:** cartas al editor, revisiones y artículos en lengua no inglesa	**PI**: características clínicas, de laboratorio y radiográficas en sintomáticos (S; n=106) frente a asintomáticos (A; n=51) 2 Subgrupos ≥ 10 años (n=106) y < 10 años (n=40)	TOTAL Leucocitosis: 10%; leucopenia 10.9%; neutropenia 14.3%, linfopenia 8.6%; disminución de Cr: 8.8%; elevación de LDH: 6.6%; elevación de proteína C reactiva: 18,1%; elevación de procalcitonina: 43.3%; D-dímero elevado: 30.5%; CK-MB elevada: 45.4% S vs A Alteraciones de laboratorio: S: 65,6%. A: 54,8% (ns) Leucocitosis: S 11.8% A: 5.7% Leucopenia S: 14% A:2.9% Neutrofilia S: 5.8% A: 0% Neutropenia S: 17.4% A:6.1% **Linfocitosis S: 14% A: 0% (p<0.05)** Linfopenia S: 10.8% A: 2.9% Trombocitosis S: 5.8% A: 0% Plaquetopenia S:2.3% A: 6.1% Creatinina elevada S: 2.4% A: 0% **Creatinina disminuida S:12%. A:0% (ns)** LDH elevada S: 8% A: 3% **Proteína C reactiva elevada S: 22.8% A: 5.7% (p<0.05)** ALT elevada S: 7.8% A: 9.1% Procalcitonina elevada S: 54.5% A: 12.5% D-dímero elevado S: 31% A: 28.6% CK elevada S: 36.4% A: 63.6% >10 años vs <10 años Alteraciones de laboratorio: 45,2% vs 66,3% (ns)	**Conclusiones:** La linfocitosis, PCR elevada y la creatinina disminuida se presentan con más frecuencia en pacientes sintomáticos. Las características clínicas en menores y mayores de 10 años son similares. **Limitaciones:** Las muestras de sangre no están realizadas en el mismo momento de la infección en los diferentes estudios. No se recogen datos del síndrome inflamatorio multisistémico. No hay datos suficientes de evolución. La mayoría de los estudios que analiza son retrospectivos. La mayoría de los casos son de China
Martins MM[40] Noviembre 2020 Revisión/Resumen 33 artículos, sólo presentan resumen de datos de 17	**CI**: caso clínico, serie de casos, estudio de cohortes que describan características clínicas y de laboratorio de COVID-19 en niños y adolescentes **CE**: artículos en lengua que no sea inglés, portugués, español o francés.	**PI:** datos clínicos y de laboratorio **PR** nada:	Leucocitosis: 15% (9/60); Neutropenia 26% (13/50); Linfocitosis: 23,9% (11/46); Linfopenia 12,4% (39/315); Elevación transaminasas 13,3% (30/225); Elevación CK/CK-MB 36,2% (75/207); Elevación de proteína C reactiva 35,6% (87/244); Elevación de procalcitonina 31,2% (35/110); Elevación de VSG 2,3%(6/26)	**Limitaciones:** En resultados dicen que incluyen finalmente 33 artículos, pero sólo hay datos de 17. Muchos estudios retrospectivos

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición/ Comparación	Medidas de Resultado/ Resultado	Comentarios
Liu C[41] Septiembre 2020 RS y MA 29 estudios n= 4300 niños	**CI:** todo tipo de estudios, 0-19 años, características clínicas y de laboratorio, diagnóstico por RT-PCR **CE:** estudios con caso de adultos y niños en los que no pudieran extraerse los datos pediátricos.	**PI:** datos clínicos, radiológicos y de laboratorio Subgrupos por región geográfica: Wuhan, outside Wuhan.	Leucopenia 10.6% (IC 95: 5.4 a 16.8). Leucocitosis 10.3% (IC 95: 6.6 a 14.6). Linfopenia 10.8% (IC 95: 3.9 a 19.7). Linfocitosis 15.4% (IC 95: 9.8 a 21.7). Elevación ALT 6.5% (IC 95: 3.8 a 9.6) Elevación AST 10.9% (IC 95: 5 a 10.8) Elevación LDH 23% (IC 95: 8.8 a 38.6). Elevación proteína C reactiva 12.3 (IC 95: 5.4 a 21)	**Conclusiones:** La leucocitosis y la leucopenia tiene una frecuencia similar (10.3 vs 10.6%). La linfocitosis parece ser ligeramente más frecuente que la linfopenia. Sólo el 10.8% de los pacientes pediátricos presentan linfopenia a diferencia de los adultos. **Limitaciones**: La mayoría de los estudios son descriptivos retrospectivos y el tamaño muestral es muy diferente entre unos y otros, así como la heterogeneidad.
Meena J[42] Septiembre 2020 RS y MA 27 estudios n= 4857 niños	**CI**: <19 años con infección confirmada por SARS-CoV-2, todos los tipos de estudio **CE**: series de casos de menos de 10 casos, sólo datos de caos neonatales, otros tipos de coronavirus, revisiones narrativas o sistemáticas.	**PI:** Manifestaciones clínicas, gravedad, datos de laboratorio y/o evolución.	Leucopenia 16% (IC 95: 11 a 22). Leucocitosis 12% (IC 95: 7 a 17) Linfopenia 12% (IC 95: 8 a 17) Elevación ALT 10% (IC 95: 7 a 12) Elevación AST 15% (IC 95: 9 a 21) Elevación proteína C reactiva 16% (IC 95: 10 a 22). Elevación procalcitonina 25% (9 a 42). Elevación VSG 9% (4-14)	La mayoría de datos son de pacientes sintomáticos que requieren ingreso por lo que la infección asintomática o leve estaría poco definida en estos resultados. Evidencia GRADE en general pobre
Liguoro I[43] Julio 2020 RS 65 estudios, 38 con datos de laboratorio (n= 655)	**CI**: estudios (caso clínico, serie de casos, estudios retrospectivos u observacionales) en niños de 0 a 18 años Publicados desde el 1 de enero al 1 de mayo de 2020 **CE**: abstract no disponible en inglés	**PI:** Datos clínicos, de laboratorio y radiológicos.	Leucopenia 17.1% (n=586). Leucocitosis 13.7% (n=586). Linfopenia/neutropenia 13.3% (n= 608). Plaquetopenia 5.1% (n= 255). Trombocitosis10.3% (n= 255) Elevación transaminasas 12.4% (n= 557) Elevación proteína C reactiva /procalcitonina 31.1% (n= 610) Elevación CPK 14.5% (n= 255)	**Conclusiones:** Los datos de laboratorio en la infección en menores de 18 años son inespecíficos Sugieren que pueden ayudar a identificar a los pacientes más graves, pero no hay datos que asocien gravedad con alteraciones de laboratorio.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición/ Comparación	Medidas de Resultado/ Resultado	Comentarios
Henry BM[44] Julio 2020 RS y MA n= 24 estudios. 624 pacientes (27 parámetros de laboratorio diferentes)	**CI:** casos clínicos, series de casos y estudios observacionales **CE**: editoriales y revisiones	**PI:** Comparan mediante 2 subgrupos: enfermedad leve con enfermedad grave También hacen subgrupos por edad (< o > 1 año) y por sexo.	Rango de edad: 0-17.5 años Mujeres 43% Formas graves: 14 pacientes Metanálisis global: % (IC 95:) p Leucocitosis: 13% (8 a 19) ns. **Leucopenia: 19% (12 a 26) 0** Neutrofilia: 10% (2 a 23) ns **Neutropenia: 38% (19 a 60) 0.04** Linfocitosis: 18 (9 a 30) 0.06 **Linfopenia: 17% (8 a 28) 0** Trombocitosis: 10%(4 a 8) ns ↑ hemoglobina: 10% (0 a 27) ns ↓ hemoglobina 5% (0 a 16) ns ↓ **Creatinina 39 (0 a 100) 0** ↑ **ALT 15% (10 a 20) 0.05** ↑ **AST 25% (17 a 35) 0** ↑ **CK 15% (3 a 32) 0.01** ↑ CK-MB 33% (25 a 42) ns ↑ **LDH 28% (17 a 41) 0.05** ↑ D-dímero 20 (12 a 29) ns. ↑ proteína C reactiva **18% (10 a 28) 0** ↑ **VSG 20% (4 a 42) 0** ↑ **Procalcitonina 26% (9 a 46) 0**	**Conclusiones**: Las alteraciones en los leucocitos y los índices relacionados con ellos son de poca consistencia en pediatría. Proponen utilizar y monitorizar como biomarcadores en pacientes hospitalizados la proteína C reactiva, procalcitonina y LDH. **Limitación** más importante: baja calidad de la mayoría de los estudios incluidos
Mustafa NM[46] Julio 2020 RS y MA 11 estudios n=2812 pacientes	**CI:** todos los artículos con datos de clínica, laboratorio y mecanismos de transmisión en población pediátrica. **CE:** otras lenguas no inglés, abstracts únicamente, adultos		Edad media: 6,5 años (0-12 años) Varones 59% (IC 95: 53 a 65) Leucopenia 19% (IC 95: 10 a 27) Leucocitosis 11% (IC95: 4 a 18) Linfopenia 21% (IC95 12 a 30) Linfocitosis 5% (IC95: 0 a 10) Trombocitopenia 4% (IC95: 0 a 8) ↑ Proteína C reactiva 28% (IC95: 18 a 37) ↑ Procalcitonina 28% (IC95: 18 a 37) ↑ transaminasas 13% (IC95: 5 a 20) ↑ LDH 5% (IC95: 0 a 10) ↑ Linfocitos CD4+: 40% (IC95: 15 a 65) IL6 y TNF-γ 13% (2/13) ↑ IL-10: 33% (IC95: 9 a 57%)	**Limitaciones:** en algunos parámetros de laboratorio los datos proceden de escaso tamaño muestral.

Tabla A3.3.3. Resumen de la evidencia sobre características analíticas de la infección COVID-19 en pediatría (0-18 años), otros estudios.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/ Exposición/Comparación	Medidas de Resultado/ Resultado	Comentarios
Mc Laren SH[47] Septiembre 2020 Serie de casos (mixta retrospectiva y prospectiva) n= 7	**CI:** niños <60 días con fiebre (T^{a} ≥ 38ºC) en las 24 horas previas, con test SARS-CoV-2 positivo. **CE**: no dar consentimiento informado	**PI:** clínica, laboratorio, días de hospitalización, tratamiento. **PR**: ninguno	Leucocitos totales 7.0 (4.3-8.9). %linfocitos 40 (28.6-56) % neutrófilos 30 (20.6-51) Neutrófilos totales 2.66 (0.87-40.7) proteína C reactiva (mg/ 1.2 (0.8-3.6) Procalcitonina (ng/ml) 0.15 (0.12-4.91) 2 niños urocultivo positivo	**Limitaciones:** serie con pocos pacientes. Sólo se realiza test de SARS-CoV-2 en niños que ingresan (los ambulatorios no están incluidos)
Storch-de-Gracia P[48] Octubre 2020 Observacional retrospectivo n=39	**CI:** menores de 18 años que requirieron ingreso a consecuencia de la infección por SARS-CoV-2 Infección confirmada por SARS-CoV-2 (RT-PCR) o por Ac IgG **CE:** niños con enfermedades oncológicas Pacientes cuyo ingreso no fue por la infección SARS-CoV-2	**PI**: epidemiología, clínica, laboratorio, radiología, evolución y tratamiento. Análisis de enfermedad complicada (EC) vs no complicada (ENC) *Enf complicada: necesidad de estabilización hemodinámica o de soporte respiratorio	39 pacientes. Edad mediana 9 años (12 días-16 años). 31% menores de 1 año, 13% 1-5 años, 23% de 6-10 años y 13% mayores de 10 años. Sexo: 59% varones. 69% contacto en el hogar con caso confirmado o sospechado ENC (n=24). EC (n=15) Mediana (RIQ) Leucocitos: ENC 8060 (7530-10300) EC 8510 (5000-12240). p 0,57 Neutrófilos ENC 3420 (2340-5650). EC: 6720 (6200-9400) p <0,01 Linfocitos ENC 2705 (1470-4470) EC: 750 (350-1800) p= 0,001 Neutrófilo/Linfocitos. ENC: 1,34 EC: 12,62 p=0,001 Proteína C reactiva mg/dl ENC: 0,5 (0,2-1,7) EC: 20,6 (15,3-34,2) p< 0,001 Procalcitonina ng/ml ENC 0,1 (0,02-0,21) EC 5,73 (1,77-14,08) p=0,001 Dímero D ng/ml ENC. 490 (230-630) EC 3960 (2210-6660) p<0,001 LDH U/L ENC. 285 (203-347) EC 305 (272-348) p=0,27 Ferritina ng/ml ENC.77 (20-194) EC 686 (255-1392) p<0,001	**Conclusiones:** Los pacientes con enfermedad no complicada no tuvieron alteraciones significativas en las pruebas de laboratorio. Los pacientes con enfermedad complicada presentan elevación significativa de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y ferritina) y linfopenia, así como un mayor índice neutrófilos/linfocitos. La LDH no parece ser un marcador de gravedad al contrario de lo que ocurre en adultos. **Limitaciones:** Datos retrospectivos. Pequeño tamaño muestral. Sólo se analizan pacientes ingresados o con riesgo de infección más grave.

Tabla A3.4.1. QUADAS-2. Valoración de sesgos de estudio de TC torácica.

	Probabilidad de sesgos				Preocupación sobre aplicabilidad		
Estudios	**Selección de pacientes**	**Prueba índice**	**Prueba referencia**	**Flujo y tiempos**	**Selección de pacientes**	**Prueba índice**	**Prueba de referencia**
He JL 2020 (46)	?	☺	☺	☺	☺	☺	☺

Tabla A3.4.2. Valoración de la Calidad escala de Newcastle-Ottawa. Pruebas de imagen. Máxima puntuación 8.

Autor Año	(1) Muestra representativa	(2) Tamaño muestral	(3) Falta de respuesta	(4) Valoración de la exposición	(5) Ajuste de factores de confusión	(6) Valoración del efecto	(7) Test estadístico	Total
Otros estudios con información suplementaria a la de las revisiones sistemáticas, sobre la aportación del tac torácico al diagnóstico de COVID-19 en pediatría								
Li W 2020	★	0	0	★	0	★	★	★★★★
Mohammadi A 2020	★	0	0	★	0	★	0	★★★
Ai T 2020 (no se pueden extraer los datos pediátricos)								
Steinberg S 2020	★	0	★	★	★	★	0	★★★★★
Hallazgos ecográficos en COVID-19 en pediatría								
Kennedy TM 2020. (3 casos clínicos)	0	0	0	★	0	0	0	★
Cho Y.J 2020 (6 casos clínicos, 2 niños)	0	0	0	★	0	0	0	★
Denina M 2020	★	0	★	★	0	0	0	★★★
Musolino AM 2020	★	0	★	★	0	0	0	★★★
Gregori G 2020	★	0	★	★	0	0	0	★★★

Tabla A3.4.3. Resumen de la evidencia sobre pruebas de imagen: uso de TC torácica en diagnóstico de COVID-19 en pediatría. RS y MA.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición/ Comparación	Medidas de Resultado/ Resultado	Comentarios
Shelmerdine SC[51] Agosto 2020 RS	**CI:** <18 años. Todos los estudios con resultados de imágenes y diagnóstico confirmado por RT-PCR. Todos los idiomas **CE:** artículos de opinión, editoriales y archivos multimedia. Estudios de coronavirus no SARS-CoV-2	**PI:** TAC torácico, Rx tórax, ecografía torácica **PR:** ninguno	**Resultados:** 431 pacientes. - 65.4% alteraciones radiológicas. - 34.4% lóbulo superior, 16.7% lóbulo medio, 44.4% lóbulo inferior, 4.4% multilobar. - 53.4% unilateral - Hallazgo en TAC: 62.3% patrón en vidrio esmerilado Otras medidas: En asintomáticos (30 niños): 60% anomalías radiológicas (46.7% opacidades en vidrio esmerilado y 13.3% parcheados difusos inespecíficos)	**Principal conclusión**: Las imágenes radiológicas de tórax en niños con COVID-19 son frecuentemente normales o leves, unilaterales, con opacidades en vidrio esmerilado y en lóbulo inferior. El TAC torácico no aporta ventajas en el manejo de los menores de 18 años con COVID-19 excepto en casos graves. **Limitaciones** (sesgos): la mayoría de los estudios son series de pocos casos e incluso únicos.

Tabla A3.4.4. Resumen de la evidencia sobre pruebas de imagen uso de TC torácica en diagnóstico de COVID-19 en pediatría, otros estudios

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición/ Comparación	Medidas de Resultado/ Resultado	Comentarios
Caro-Dominguez[63] Septiembre 2020 Descriptivo retrospectivo	**CI:** < 18 años PCR SARS-CoV-2 positiva. Multicéntrico	**PI:** Rx tórax, TAC torácico, ecografía. Interpretación de las imágenes por 3 radiólogos de manera independiente (ciegos para las características demográficas y clínica del paciente)	**Resultados:** 91 pacientes. Edad media 6.1 años (RIQ: 1-13 años). 7% asintomáticos. 33% comorbilidades - Rx tórax (n=81). 10% sin hallazgos patológicos. 58% infiltrados perihiliares peribronquiales, 35% consolidación, 19% opacidades en vidrio esmerilado, 16% patrón intersticial. - TAC torácico (n=24): 8% sin hallazgos. 88% opacidades en vidrio esmerilado, 58% consolidación. 71% lóbulo inferior izquierdo. - Ecografía (n=3)	Sólo el 7% de los niños de la serie son asintomáticos y hay un porcentaje muy elevado de comorbilidades. El hallazgo más frecuente son los infiltrados perihiliares peribronquiales como ocurre en otras infecciones del tracto respiratorio inferior en pediatría. **Conclusión**: parece innecesario utilizar las pruebas de imagen como método diagnóstico de COVID-19 en niños. La radiografía de tórax debe ser la prueba de elección si sospecha de neumonía y el TAC ser reservado en caso de complicaciones.
Li W[52] Octubre 2020 (Epub julio) Descriptivo retrospectivo	**CI:** infección confirmada por RT-PCR y tener hecho TAC **CE**: no firmar consentimiento informado	**PI:** TAC torácico **PR**: compara entre diferentes edades Subgrupos por edad: 0-17 a, 18-44 a, 45-59 a y >60 a Ámbito hospitalario	**Resultados:** 6 niños; edad media: 5 (DE: 5.2). 66.7% alteraciones en TAC - Unilobar el 66.7% - 3/4 (75%) afectación de lóbulo inferior izquierdo - 100 % (4/4) patrón en vidrio esmerilado. Otras medidas:100% de los casos en niños fueron agrupados 100% síntomas leves	**Principal conclusión:** La presentación, síntomas y gravedad son diferentes según los grupos de edad. **Limitaciones:** retrospectivo, sólo 4 pacientes, todos con síntomas leves.
Mohammadi A[53] Octubre 2020 (Epub junio) Serie casos	**CI:** neumonía con RT-PCR positiva y con TAC torácico el primer día de ingreso. Pacientes pediátricos **CE:** no firmar consentimiento informado	**PI:** TAC torácico **PR:** no Ámbito hospitalario	**Resultados:** 27 pacientes. Edad media: 4.7 (DE: 4.16) Todos sintomáticos. 66.6% alteración en TAC de infección - 37% consolidación (10/18) - 29%: patrón en vidrio esmerilado - 50% unilateral (9/18) - 44.4% lóbulo inferior, **Otras medidas:** Score medio de gravedad (si alteraciones en el TAC): 7.5 (DE: 6.8) 11.1% precisaron ventilación mecánica pero no especifican sus hallazgos radiológicos	**Principal conclusión**. Los pacientes pediátricos tienen afectación menos frecuente y más leve que los adultos. El principal hallazgo es la consolidación seguida del patrón en vidrio esmerilado. La sensibilidad diagnóstica del TAC torácico en pacientes pediátricos con neumonía por COVID-19 es del 66.6% **Limitaciones**: el diagnóstico de neumonía es clínico no radiológico

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición/ Comparación	Medidas de Resultado/ Resultado	Comentarios
Ai T[54] Agosto 2020 (Epub febrero) Retrospectivo Todas las edades (sólo 7/1014 <20 años)	**CI**: pacientes con sospecha de COVID-19 a los que se realiza TAC torácico y RT-PCR **CE:** intervalo de tiempo entre RT-PCR y TAC mayor de 7 días.	**PI**: TAC torácico **PR**: RT-PCR Sensibilidad y especificidad de TAC con RT-PCR como gold-estándar. A los pacientes con RT-PCR negativa, pero TAC alterado se clasifican en función de la radiología, la clínica, y la evolución, en casos altamente probables, casos probables, y casos dudosos. Ámbito hospitalario	**Resultados:** RT-PCR positiva (601). - 97% TAC positivo RT-PCR negativa (413) - 75% TAC positivo TAC: S 97% (IC95: 95-98%) E 25% (IC95: 22-30%) VPP 65% (IC95: 62-68) VPN 83 % (IC95: 76-89) De aquellos con TAC negativo: - 48% altamente probables, 33% probables y 19% dudosos. - 15 pacientes con RT-PCR inicial negativa se positivizaron. De estos, 97% TAC positivo previo o paralelo a la positivización de la RT-PCR **Otras medidas:** RT-PCR positiva y TAC positivo: - Opacidades en vidrio esmerilado 46%; consolidación 50% - 90% hallazgos bilaterales	**Principal conclusión:** El TAC torácico tiene una alta sensibilidad en el diagnóstico de COVID-19 y podría considerarse en el despistaje en áreas epidémicas. **Limitaciones:** (No población pediátrica por lo que datos no extrapolables). - RT-PCR con tasa de positividad baja - Datos clínicos y de laboratorio escasos en el momento del estudio por la situación epidémica - No estudiados otros agentes virales.
Steinberger S[55] Diciembre 2020 (Epub mayo) Serie de casos	**CI**: niños con RT-PCR positiva a los que se realiza un TAC torácico **CE**: ser mayor de 18 años, no tener TAC realizado	**PI**: TAC torácico **PR**: no. 30 niños de 6 hospitales de China	**Resultados:** 9 pacientes asintomáticos, todos ellos con TAC negativo 23,3% (7/30) TAC alterado (positivo); 5/14 > 14 años. Todos con al menos 1 síntoma. - 86% opacidades en vidrio esmerilado - No consolidación de manera aislada - Otros: patrón en empedrado, signo del halo y del halo invertido: en >14 años. - 86% distribución periférica - Unilobar 29%, bilobar 43%, trilobar y tetralobar 14% ambos. - Afectación de lóbulos inferiores 86% - 71% afectación bilateral **Otras medidas**: score medio de gravedad 0,7 (máxima puntuación 7 de un total de 20) Ningún paciente precisó oxígeno, intubación ni UCIP	**Principal conclusión:** Los hallazgos del TAC en pediatría son normales en el 77% de los pacientes. Baja sensibilidad del TAC añadido a los efectos nocivos de la radiación. Hay un patrón característico en niños de afectación bilateral periférica, en lóbulos inferiores, en patrón de vidrio esmerilado. Hay una correlación entre la gravedad y la edad. **Limitaciones**: escaso número de pacientes, para generalizar los hallazgos.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición/ Comparación	Medidas de Resultado/ Resultado	Comentarios
He JL[56] Julio 2020 (Epub abril) No es posible extraer los datos de los pacientes pediátricos Retrospectivo	**CI:** pacientes con sospecha de COVID-19 a los que se realizó TC torácica de enero a marzo de 2020. **CE:** datos incompletos de clínica, laboratorio o imágenes muy artefactadas.	**PI:** diagnóstico por TAC **PR:** RT-PCR Edad mediana GI 52 (8-74) y del GC: 37 (1-74)	**Resultados:** Sensibilidad RT-PCR 79% (IC95 66-93) TAC 77% (IC95 62-91) Especificidad: RT-PCR 100% (IC95 100) TAC 96% (IC95 96-100) Precisión RT-PCR 92% (IC95 91-92) TAC 88% (IC95 88) **Otras medidas**:	**Principal conclusión:** El rendimiento de la RT-PCR y del TAC son similares en el diagnóstico inicial de COVID-19. El entrenamiento de los radiólogos y la mejora de las técnicas de la RT-PCR pueden mejorar estos resultados. **Limitaciones:** tamaño muestral. No comparan TAC con Rx tórax

Tabla A3.4.5. Resumen de la evidencia sobre pruebas de imagen: ecografía, otros estudios

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición/ Comparación	Medidas de Resultado/ Resultado	Comentarios
Alilio P[57] Noviembre 2020 (Epub septiembre) Caso clínico (ecografía a pie de cama)	Varón de 9 años con obesidad mórbida. Dolor abdominal, náuseas, vómitos, dificultad respiratoria, tos y dolor torácico.	**PI:** ecografía a pie de cama **PR**: Rx tórax	**Resultados:** ECO: engrosamiento pleural, líneas B y consolidación. Rx tórax: opacidades en vidrio esmerilado e infiltrados perihiliares intersticiales.	**Conclusión**: La ecografía torácica puede ser de utilidad en la monitorización radiológica de pacientes pediátricos con COVID-19 **Limitaciones**: caso único
Kennedy TM[58] Noviembre 2020 3 casos clínicos (2 <18años)	3 casos clínicos Niña de 9 años con sobrepeso y Sd. de X frágil Niño de 12 años con drepanocitosis Varón de 19 años con obesidad.	**PI:** ecografía a pie de cama **PR:** Rx tórax portátil	**Resultados:** ECO: Afectación bilateral (3/3) Fragmentación de la línea pleural (1/3) Líneas B (3/3) Consolidación (3/3) Derrame pleural bilateral (1/3)	**Conclusión**: los hallazgos en niños son similares a los de adultos, sin embargo, se necesitan más estudios para determinar la utilidad de la ecografía en el manejo de estos pacientes. **Limitación**: escaso número de pacientes
Cho YJ[59] Julio 2020 Serie de casos 6 casos clínicos (2 <18 años)	**CI:** 6 casos consecutivos de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 a los que se realizaron ecografía seriada. Los dos niños de 10 años (rinorrea y tos y expectoración de 3 días) y 15 meses (sin síntomas respiratorios)	**GI** ecografía a pie de cama **PR:** Rx tórax y Tac torácico pos ecografía	**Resultados:** Niña de 10 años sintomática: Eco: líneas B en campo pulmonar derecho y líneas A (normal) en izquierdo Niña de 15 meses asintomática: ecografía (líneas A)y Rx tórax normales	**Principal conclusión:** la ecografía es accesible y útil como herramienta para el despistaje de neumonía sin el riesgo de radiación. **Limitaciones:** escaso número de pacientes, serie de casos. de los 6 pacientes sólo 2 son niños
Denina M[60] Julio 2020 Observacional retrospectivo n=8	**CI:** pacientes de 0 a 17 años ingresados con diagnóstico confirmado de COVID-19 **CE**: no constan	**PI**: ecografía a pie de cama **PR:** Rx tórax	**Resultados:** Ecografía sin alteraciones: 1, Rx tórax sin alteraciones: 2 Ecografía: Consolidación subpleural en 2 pacientes y Líneas B en 5 pacientes Concordancia con Rx tórax en 7/8	**Principal conclusión:** Gran concordancia con Rx tórax que podría hacerla el método diagnóstico de elección para detectar alteración pulmonar (a pie de cama y reduciendo la movilidad intrahospitalaria, además de no invasivo y no radiación) **Limitaciones.** Escaso número de pacientes.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición/ Comparación	Medidas de Resultado/ Resultado	Comentarios
Musolino AM[61] Agosto 2020 (Epub mayo) Observacional prospectivo n=10	**CI:** - niños ingresados en 2 hospitales terciarios con diagnóstico confirmado de COVID-19. - realización de ecografía en las primeras 12 horas del ingreso - firma de consentimiento informado **CE**: no constan	**PI**: ecografía a pie de cama **PR**: ninguno	**Resultados:** Todos afectación ecográfica. - 70% bilateral, - líneas B 70%, irregularidades pleurales 60%, consolidación 10%, pulmón blanco 10%. **Otras medidas:** Edad mediana 11 años (4 a 9 m-15 años) Todos sintomáticos (fiebre 80%, tos 50%, diarrea 20%, dolor torácico 20%) Ningún niño necesitó cuidados intensivos.	**Principal conclusión**: la ecografía detecta la patología pulmonar en niños con diagnóstico de COVID-19. La clasificación de la gravedad depende de la afectación clínica y/o radiológica, hecha por clínicos con experiencia, la ecografía evitaría la radiación y reduciría la dispersión. **Limitaciones.** Escaso número de pacientes.
Gregori G[62] Noviembre 2020 Observacional retrospectivo	**CI**: tos de 3 días de evolución junto con criterios epidemiológicos de sospecha de COVID-19. Pacientes ambulatorios. 0-16 años **CE**: no constan	**PI:** hallazgos ecográficos **PR:** ninguna	**Resultados:** 37.5% (12/32) ecografía sin alteraciones: 50% líneas B con o sin engrosamiento pleural, 3% pulmón blanco, 9.4% consolidación. 45% de los niños con alteraciones ecográficas tenían >37.5ºC 10/32 estudio microbiológico. Confirmación CV19 en 2/10 muestras	**Conclusión**: Si no hay test disponibles ni los resultados se obtienen de manera ágil, la ecografía a pie de cama es útil y recomendable en niños con tos de 3 días de evolución, así como en la consulta ambulatoria o en áreas con poco equipamiento. **Limitaciones.** Escaso número de pacientes. No confirmación del diagnóstico microbiológico

4. Tratamiento

4.1. Hidroxicloroquina- Cloroquina

Tabla A4.1.1 Valoración de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Abd-Elsalam[5] 2020 Egipto ECA	**CI:** COVID-19 confirmado o sospechado ingresados estratificados por gravedad **CE:** alergia/contraindicación a hidroxicloroquina o cardiopatía	**GI**: hidroxicloroquina (400 mg/12h 1día +200mg/12h 14 d) + tratamiento convencional n=97 **GC**: tratamiento convencional n=97	**MP:** recuperación a 28 días GI 52/97 (53,6%) vs GC 33/97 (34%); ventilación mecánica 4/97 vs 5/97; muerte 6/97 (6,1%) vs 5/97 (5,1%) Otras medidas: UCI 52/97 (53,6%) vs 33/97 (34%)	**Principal conclusión:** no diferencias **Limitaciones (sesgos):** no enmascaramiento, insuficiente información sobre seguimiento
Cavalcanti[6] 2020 Brasil ECA	**CI:** COVID-19 >18 a. <14 días evolución. **CE:** oxígeno >4 litros/min, OAF, VNI, taquicardia, QT largo.	**GI 1**: hidroxicloroquina (400 mgx2) +azitromicina (500 mgx1) 7 días (n=172) **GI 2**: hidroxicloroquina (400 mgx2) 7 días + cuidados estándar (n=159) **GC:** cuidados estándar (n=173)	**MP:** escala gravedad (7 puntos) a los 15 días, Mediana (RIC): GI1 1 (1–2), GI 2 1 (1–2), GC 1 (1–2); GI1 vs GC OR 0,99 (0,57 a 1,73); GI 2 vs GC OR 1,21 (0,69 a 2,11). Otras medidas: ventilación mecánica, n (%): GI1 19 (11,0%), G I2 12 (7,5%) GC 12 (6,9%); GI1 vs GC OR: 1,77 (0,81 a 3,87); GI 2 vs GC OR 1,15 (0,49 a 2,70). Mortalidad GI 1 5, GI 2 7, GC 6. Estudio de efectos adversos en serie de casos.	**Principal conclusión:** no diferencias **Limitaciones (sesgos):** estudio no ciego.
Chen CP[9] 2020 Taiwan ECA + cohortes retrospectivo	**CI**: COVID-19 20-78 a. confirmados ingresados leves o moderados **CE**: graves, pancreatitis, QT largo, problemas visión o audición, hematológicos, renales, pulmonares, neuropsiquiátricos, VIH, gestantes-lactantes, alergia	**GI**: hidroxicloroquina (400 mg/12h 1día +200mg/12h 6 d) + tratamiento convencional n=21 **GC**: tratamiento convencional n=12	**MP:** tiempo hasta negativización viral (hasta 14 días) no diferencias Otras medidas: RT-PCR negativa a los 14 días; recuperación clínica a 14 días: GI 6/21 (28,6%) vs GC 5/12 (41,7%); mortalidad GI 0/21 vs GC 0/12; alta a los 14 días.	**Principal conclusión:** no diferencias **Limitaciones (sesgos):** no enmascaramiento
Chen J[10] 2020 China ECA	**CI:** COVID-19 >18 a. **CE:** gestantes, comorbilidad grave, alergia a hidroxicloroquina	**GI**: hidroxicloroquina+ tratamiento convencional n=15 **GC**: tratamiento convencional (oxígeno, interferón-alfa, lopinavir/ritonavir, antibióticos) n=15	**MP**: aclaramiento de carga viral, Otras medidas: tiempo resolución clínica, mediana días (RIC); GI: 1 (0-2) vs GC: 1 (0-3); progresión radiológica: GI 5/15, GC 7/15; eventos adversos	**Principal conclusión:** no diferencias **Limitaciones (sesgos):** cotratamientos variados, medida de efecto poco importante

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Chen Z[11] 2020 China ECA	**CI**: COVID-19 ingresados, >18 a, neumonía (TC), enfermedad leve (saturación O2 >93%) **CE**: graves, embarazadas, trastornos conducción, retinopatía, hepatopatía.	**GI**: hidroxicloroquina 5 días (n=31) + cuidados estándar (oxígeno, antivirales, antibióticos, inmunoglobulinas, corticoides) **GC**: cuidados estándar (n=31)	**MP**: recuperación clínica 5º día: duración fiebre GI 2,2 días (DE 0,4), GC 3,2 (1,3). Progresión radiológica GI 2/31, GC 9/31 Otras medidas: efectos adversos (no trastornos de conducción)	**Principal conclusión**: reducción duración de la fiebre y progresión radiológica **Limitaciones (sesgos):** estudio no evaluado por pares; enmascaramiento dudoso
Davoodi[12] 2020 Irán ECA *Descartado para metanálisis	**CI**: pacientes adultos con radiografía compatible con COVID-19, síntomas respiratorios y aclaramiento de creatinina >60ml/m **CE**: neumopatías, cardiopatías o nefropatías; hospitalizados; inmunosupresores	**GI**: febuxostat 80mg/d 5 días; n= 30 / 29 tratados **GC**: hidroxicloroquina 200mg /12h 5 días; n=30 / 25 tratados	**MP**: necesidad de hospitalización 3 de 29 (10%) en GI y 3 de 25 (12%) en GC Otras medidas: mejoría radiológica: 47,4% en GI y 58,3% en GC (*P* = .004 y <.001); efectos adversos	**Principal conclusión:** no se detectan diferencias entre los tratamientos **Limitaciones (sesgos):** muestra pequeña, el diagnostico era clínico-radiológico. No incluye pacientes pediátricos
Horby[13] 2020 (RECOVERY Collaborative Group) Reino Unido ECA	**CI**: pacientes >18 a hospitalizados, clínica de COVID-19 (confirmado o no) **CE**: alergia o contraindicación para hidroxicloroquina	**GI**: hidroxicloroquina + tratamiento estándar, n=1561 **GC**: tratamiento estándar, n=3155	**MP**: mortalidad a 28 días: GI 421/1561 pacientes (27%) vs GC 790/3155 pacientes (25%); RR 1,09; IC 95 0,97 a 1,23 Otras medidas: alta hospitalario vivo a 28 días: GI 931/1561 (59,6%) vs GC 1983/3155 (62,9%). Mortalidad total: GI 311/1300 (23,9%) vs GC 574/2623 (21,9%); ventilación mecánica: GI: 128/1300 (9,8%) vs GC: 225/2623 (8,6%), RR 1,15; IC 95 0,93 a 1,41. Arritmia cardíaca: GI 735/1561 (47,1%) vs GC 1421/3155 (45%).	**Principal conclusión:** hidroxicloroquina no fue eficaz en pacientes hospitalizados con COVID-19 **Limitaciones (sesgos**): todos adultos.
Huang[14] 2020 China ECA *Descartado para metanálisis	**CI**: mayores de 18 años, hospitalizados, PCR positivos **CE**: embarazadas, alergia o hipersensibilidad, enfermedad hematológica, renal o hepática; antecedentes de arritmia o enfermedad cardiaca crónica; disfunción retiniana o auditiva, enfermedad mental, uso de digoxina.	**GI**: cloroquina oral (500 mg, 2 veces al día, 10 días), n=10 **GC**: lopinavir-ritonavir oral (400/100mg 2 veces al día, 10 días) n=12	**MP**: negativización de la carga viral: día 10, RDI: 1.14 (IC 95: 0,44 a 2,95); día 14, RDI 1,07 (IC 95: 0.44-2.56); RR 1.09 (IC 95: 1 a 1.33) Otras medidas: alta hospitalaria al día 14: RDI 2,21 (IC 95: 0,81 a 6,62), RR 2 (IC 95: 1,33 a 4); recuperación al día 10: GI 8/10 vs GC 7/12, RR 1,37 (IC 95: 0,8 a 2,8); mejoría radiológica día 10: GI 2/10 vs GC 1/12, RR 2,4 (IC 95: 0,14 a 12,32); mejoría radiológica día 14: RR 1,33 (IC 95: 1 a 2); Efectos adversos: GI 9/10, GC 10/12, RR 1,08 (IC 95: 0,78 a 1,50).	**Principal conclusión**: cloroquina no diferencias con lopinavir-ritonavir **Limitaciones (sesgos):** comparación con otro tratamiento; alto riesgo sesgo por faltar información sobre aleatorización, diferencias entre grupos, tamaño muestral muy pequeño

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Lyngbakken[15] 2020 Noruega ECA	**CI**: COVID-19 >18 a. confirmado ingresados moderado grave **CE**: UCI al ingreso, QT largo, problemas visión o audición, gestantes, alergia, psoriasis	**GI**: hidroxicloroquina (400 mg/12h 7días + tratamiento convencional n=27 **GC**: tratamiento convencional n=26	**MP**: descenso de carga viral a las 96 horas (no diferencias) Otras medidas: mortalidad a 30 días GI 1/27 vs GC 1/26; escala de gravedad (7 puntos): OR acumulado 1,11 (IC 95 0,31 a 4,01); VM o ECMO: 0/27 vs 1/26; otras medidas no diferencias	**Principal conclusión**: no diferencias **Limitaciones (sesgos):** no enmascaramiento, interrupción precoz del ECA
Mitjá[16] 2020 España ECA	**CI**: > 18 años con RT-PCR positiva SARS-CoV-2, no hospitalizados, con síntomas leves (< 5 días evolución) **CE**: pacientes con síntomas moderados o graves, cualquier condición impidiera continuar estudio de forma segura, alergia o hipersensibilidad, posible interacción, embarazadas o lactantes	**GI**: hidroxicloroquina oral (800mg primer día, 400mg diarios 6 días), n=136 **GC**: tratamiento habitual, n=157	**MP**: reducción de carga viral día 3, media (DE): GI -1,41 (0,45), GC -1,42 (0,15); DM 0,01 (IC 95: -0,28 a 0,29); día 7: GI -3,37 (0,18), GC -3,44 (0,19); DM -0,07 (IC 95: -0,44 a 0,29) Otras medidas: resolución de síntomas a domicilio: GI 10 días (RIC 4-18) vs GC 12 (RIC 6–21); mortalidad 0% en ambos grupos; ventilación mecánica 0% en ambos grupos; ingreso: GI 11/136 (7,1%) vs GC 8/157 (5,9%), RR 0,75 (IC 95 0,32 a 1,77).	**Principal conclusión**: no reduce la carga viral ni acortó tiempo de resolución de síntomas en adultos con COVID-19 leve. **Limitaciones (sesgos):** desviaciones de protocolo, pérdida de pacientes con cumplimiento bajo en algunos (por ello análisis se realiza por intención de tratar)
Skipper[7] 2020 USA y Canadá ECA	CI: > 18 años con COVID-19 (confirmada o probable), no hospitalizados, con síntomas < 4 días CE: <18 a., hospitalizados, tratamientos concomitantes.	**GI**: hidroxicloroquina oral (800mg primer día, 600mg diarios 4 días), n=212 **GC**: placebo, n=211	**MP**: escala gravedad 4 niveles (no ingresado, ingresado, ventilación mecánica o muerte): Otras medidas: ingreso: GI 4/212 vs GC 10/211; mortalidad GI 1/212 vs GC 1/211; gravedad a días 5 y 14.	**Principal conclusión**: no diferencias clínicas **Limitaciones (sesgos):** medida principal sólo evaluable por criterios separados. Escala de gravedad subjetiva.
Tang [8] 2020 China ECA	**CI**: COVID-19 >18 a. ingresados **CE**: hepatopatía, nefropatía, gestantes-lactante	**GI**: Hidroxicloroquina+ tratamiento convencional n=75 (6 no recibieron tratamiento) **GC**: Tratamiento convencional (corticoides, antivirales, antibióticos) n=75 (1 recibió hidroxicloroquina)	**MP**: aclaramiento de carga viral, Otras medidas: progresión clínica GI 1/70, GC 0/80; eventos adversos (bradicardia sinusal GI 1/70, GC 0/80); mortalidad GI 0/70 vs GC 0/80.	**Principal conclusión**: no diferencias **Limitaciones (sesgos):** cruce de pacientes (6 GI y 1 GC), no resultados clínicos por grupos aleatorizados, cambio de criterio de inclusión (graves)

21

[21] CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CRI (HR): cociente de riesgos instantáneo (hazard ratio); DM: diferencia de medias; DT desviación típica; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: grupo intervención; I0: índice de heterogeneidad (%); IC 95: intervalo de confianza del 95%; MP: medida principal de efecto; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RDI: razón de densidades de incidencia; Ro: riesgo basal (grupo control); RIC: rango intercuartílico; RR: riesgo relativo; RS: revisión sistemática; sem: semanas

Tabla A4.1.2 Valoración de las revisiones sistemáticas analizadas para esta revisión.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Chen C[17] 2020 RS (Chen J, Tang, Chen Z, Boulware 2020)	**CI**: ensayos clínicos COVID-19 (4 estudios) y otras enfermedades; fecha 5-6-2020 **CE**: niños, no refieren efectos adversos	**GI**: hidroxicloroquina **GC**: no especificado (cuidados estándar)	**MP**: efectos adversos (agrupados): 4 estudios COVID-19: GI 140/414 vs 59/407, DR 0,15 (0,07 a 0,23); Otras medidas: efectos adversos gastrointestinales 4 estudios COVID-19, DR 0,11 (0,04 a 0,19)	**Principal conclusión**: aumento efectos adversos **Limitaciones (sesgos):** incluye estudio no revisado por pares (Chen Z 2020)
Elsawah[18] 2020 RS (6 ECA: Tang, Chen J, Chen Z, Barbosa, Mitja, Gautret).	**CI**: estudios en pacientes>12a con infección confirmada por PCR leve-moderada con tratamiento con HQ vs tratamiento estándar **CE**:	**GI**: hidroxicloroquina **GC**: tratamiento usual	**Medidas de efecto:** mortalidad, progresión a gravedad, resolución de síntomas, reducción de carga viral, efectos adversos Estimaciones combinadas de efectos adversos cardiológicos: GI 3/239 vs GC 0/264; RAR: 0,01 (-0,01 a 0,03; I^2 84%; Mitjá y Tang)	**Principal conclusión**: no hay evidencia sobre beneficios **Limitaciones (sesgos):** pocos ECA. Poco control de factores de confusión. Combina resultados de estudios no aleatorizados. Todos adultos.
Fiolet[19] 2020 RS (4 ECA: Skipper, Horby, Gautret, Cavalcanti/ 7 cohortes	**CI**: estudios publicados y no publicados evalúan mortalidad, pacientes >18 a con COVID-19 confirmado **CE**:	**GI**: hidroxicloroquina/ cloroquina ± azitromicina **GC**: cuidados estándar	**MP**: mortalidad en ECA: RR 1,09 (IC 95 0,97 a 1,24); I^2 0%; 3 ECA: Skipper, Horby, Cavalcanti)	**Principal conclusión:** hidroxicloroquina sola no se asoció con una reducción de la mortalidad; la combinación hidroxicloroquina y azitromicina mayor mortalidad. **Limitaciones (sesgos):** pocos ECA, alguno con combinación con azitromicina, mayoría estudios observacionales. Poco control de factores de confusión. Todos adultos.
Hernández[20] 2020 RS (3-4 ECA: Chen J, Chen Z, Borba, Tang / 7 cohortes)	**CI**: estudios sobre eficacia y seguridad de HQ y C, en adultos o niños, cualquier ámbito, con sospecha de COVID-19 o en riesgo infección **CE**:	**GI**: hidroxicloroquina, cloroquina	**MP**: mortalidad, progresión a gravedad, resolución de síntomas, aclaramiento virológico, ingreso UCI, necesidad ventilación mecánica, necesidad O2, No metanálisis	**Principal conclusión**: la evidencia sobre beneficios o daño HQ/C para tratamiento COVID-19 es débil y contradictoria. **Limitaciones (sesgos):** pocos ECA, mayoría estudios observacionales. Poco control de factores de confusión. Todos adultos.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Rodrigo [21] 2020 RS (Borba, Chen J, Chen Z, Gautret, Huang y Tang)	**CI**: estudios de intervención y observacionales (controlados y no controlados), incluido serie de casos, sobre uso cloroquina e hidroxicloroquina **CE**: casos aislados, estudios retrospectivos o in vitro	**GI**: cloroquina o hidroxicloroquina **GC**: tratamiento estándar, no tratamiento o placebo	**MP**: supresión carga viral (en infecciones crónicas) y aclaramiento de detección de virus (en infecciones agudas) No metanálisis	**Principal conclusión**: estas terapias no interés en la mayoría de las infecciones virales y no conclusión sobre la COVID-19 **Limitaciones (sesgos):** gran riesgo de sesgo en estos 6 EC para COVID-19, bien por falta de aleatorización, no cegamiento, no peer review. Evidencia indirecta, pues los 6 solo en adultos
Sarma[22] 2020 RS	**CI**: hidroxicloroquina en tratamiento COVID-19 **CE**: idiomas diferentes de inglés, ausencia de datos Bases de datos: PubMed, Embase, CINAHL, Scopus, WoS, Cochrane y otras (agosto 2020) Estudios: 7 (3 solo para el metanálisis): Chen J, Chen Z y Gautret; 1538 pacientes	**GI**: hidroxicloroquina **GC**: tratamiento estándar	**MP**: no especificado. Otras medidas: progresión radiológica (GI vs GC: OR 0,31, IC 95: 0,11 a 0,9; I^2 0%, 2 estudios, Chen J y Chen Z); no diferencias en: curación clínica, situación virológica, muerte, recurrencia o seguridad	**Principal conclusión**: la única diferencia significativa (menor progresión radiológica) tiene escaso impacto clínico a tenor del resto de los resultados **Limitaciones (sesgos):** escasos estudios y tres de ellos reportados por el mismo grupo de estudio

Tabla A.4.1.3 Valoración de sesgos de los ensayos clínicos analizados. Escala RoB-2. Hidroxicloroquina.

Estudios	Proceso de aleatorización (1PA)	Desviación de intervenciones (2DI)	Resultados perdidos (3RP)	Sesgo en la medición de resultados (4MR)	Sesgos en los resultados informados (5RI	Riesgo global
Cavalcanti [6] 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno
Chen J[10] 2020	FI	Bajo	FI	Alguno	FI	Alto
Chen Z[11] 2020	Bajo	Bajo	FI	Alguno	Bajo	Alguno
Horby[13] 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno
Huang M[14] 2020	Alto	Alguno	Bajo	Bajo	Alto	Alto
Mitja[16] 2020	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno	Bajo	Alguno
Skipper[7] 2020	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Bajo	Alguno
Tang[8] 2020	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno
Abd-Elsalam[5] 2020	Bajo	FI	FI	Alguno	FI	Alguno
Lyngbakken[15] 2020	Bajo	FI	FI	Alguno	Alguno	Alguno
Chen CP[17] 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno

22

[22] (Alto riesgo, Algún riesgo, Bajo riesgo)

4.2. Corticoides

Tabla A4.2.1 Valoración de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Horby[24] 2020 RECOVERY País: Reino Unido Diseño: ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	**CI**: COVID-19 confirmado o sospechado ingresados (se quita limitación edad mayor de 18 años a mitad del proceso reclutamiento). **CE**: historia médica que a juicio del médico del paciente pudiera ponerle en riesgo si participaba en estudio.	**GI**: dexametasona (DXM) oral/ iv., 6 mg diarios, 10 días o hasta el alta hospitalaria, además del tratamiento usual. n=2104 **GC**: tratamiento usual n= 4321 pacientes	**MP** Mortalidad por todas las causas a los 28 días: 22,9% GI vs 25,7% GC. RR: 0,83 (IC 95: 0,75 a 0,93). Con ventilación mecánica (VM): 95/324 (29,3%) GI vs 283/683 (41,4%) GC RR: 0,64 (IC 95: 0,51 a 0,81). NNT: 7* Sólo con oxígeno: RR: 0,82 (IC 95: 0,72 a 0,94). NNT 22* Sin oxígeno: RR: 1,19 (IC 95: 0,91 a 1,55). Otras medidas: Alta antes de 28 días RR: 1,10 (IC 95: 1,03 a 1,17) Progresión a VM o muerte: RR: 0,92 (IC 95: 0,84 a 1,01)	**Principal conclusión**: En población general adulta la mortalidad por todas las causas se redujo. En pacientes con afectación respiratoria grave (necesidad de VM u oxigenoterapia) menor mortalidad (bajo riesgo de sesgo, resultado preciso, en un desenlace relevante) En pacientes sin necesidad de oxigenoterapia el resultado no fue concluyente (bajo riesgo de sesgo, resultado impreciso, desenlace relevante) **Limitaciones (sesgos):** No incluye niños, límite inferior de edad 51,5 años.
Corral-Gudino[31] 2020 GLUCOCOVID País: España Diseño: ensayo clínico parcialmente aleatorizado multicéntrico (abierto)	**CI**: adultos con COVID-19 moderado-grave (neumonía con riesgo de desarrollar SARS) **CE**: intubados, VM o en UCI, nefropatía en diálisis, embarazada, tratamiento con corticoides o inmunosupresores Muestra estimada 180 pacientes	**GI**: metilprednisolona oral 40mg c12h (3 días), 20 mg c12h (3 días) **G1**: adjudicado inicialmente por preferencia médico n=22 **GI**: asignado por aleatorización n=34 **GC**: tratamiento usual (n=29) n=90	**MP**: combinación mortalidad, necesidad de ingreso en UCI o VM Invasiva) Análisis por protocolo (alcanza significación) RR: 0,50 (IC 95: 0,27 a 0,94) Análisis por intención de tratar, ajustado por edad RR: 0,55 (IC 95: 0,33 a 0,91) Mortalidad Datos por protocolo G1+GI 9/ 49 (no datos diferenciados) GC 5/29	**Principal conclusión:** Efecto beneficioso en la evolución clínica de pacientes con COVID-19 grave. **Limitaciones (sesgos):** Datos preliminares de estudio en curso, mitad pacientes reclutados Se aleatoriza sólo una parte de muestra reclutada. No grupo control, ensayo abierto. Sin datos diferenciados gravedad/ ni mortalidad según nivel gravedad/ tipo asistencia respiratoria utilizada

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Responsible Party[34]: Peking Union medical College Hospital 2020 Steroids SARI País: China Diseño: ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (abierto)	**CI**: adultos con COVID-19 confirmado (>7 días evolución), que precisan UCI, paO2/FiO2 < 200, VM (invasiva/ no invasiva/o OAF mayor 45L/min **CE**: embarazo, contraindicación uso de CC, administración previa de CC, enfermedad grave previa (pulmonar/ oncológica terminal), evento grave previo a ingreso UCI (ej., fallo cardiaco) Muestra estimada: n= 80	**GI**: metilprednisolona iv. 40 mg cada 12 horas. (5 días) **GC**: tratamiento usual (*Datos obtenidos RS React)* **GI** n= 24 (61 a 74 años) **GC** n= 23 pacientes (54 a 68 años)	**MP**: Puntuación daño pulmonar Lower Murray **MS**: Mortalidad a los 30 días: (*Datos obtenidos RS React)* Estudio finalizado, datos no publicados 13/24 GI vs 13/23 GC. OR: 0,91 (IC 95: 0,29 a 2,87).	**Principal conclusión:** Sin publicación resultados **Limitaciones (sesgos):** Finalización precoz
Jeronimo[33] 2020 Metcovid País: Brasil Diseño: ensayo clínico aleatorizado	**CI**: mayores 18 años, hospitalizados con sospecha clínica o radiológica y síntomas respiratorios con saturación basal <94%, oxigenoterapia o VM invasiva. **CE**: alergia, embarazo/ lactancia, convivencia con inmunodeprimido, tratamiento previo con corticoides o inmunosupresores, insuficiencia renal crónica o cirrosis descompensada. Muestra estimada: n= 416	**GI**: metilprednisolona iv. 0,5mg/kg cada 12 horas (5 días) **GC**: placebo GI n= 209 (50 a 68 años) GC n= 207 pacientes (56 a 72 años)	**MP** Mortalidad a los 28 días: (paciente por intención de tratar) 72/194 GI vs 76/199 GC. HR: 0,92 (IC 95: 0,66 a 1,27). **MS** Ventilación mecánica 58/71 GI vs 60/70 GC. OR: 0,74 (IC 95: 0,36 a 1,82). (*)	**Principal conclusión:** En pacientes hospitalizados con COVID-19, un curso corto de MP no redujo la mortalidad en la población estudiada. Sólo se encontró menor mortalidad en mayores de 60 años. **Limitaciones (sesgos):** Diagnóstico clínico y radiológico. Muestra pequeña para valoración análisis por subgrupos. Realizado en un único centro/ centro de referencia: muestra con mortalidad elevada, inicio de tratamiento en algunos pacientes con enfermedad avanzada
Villar[30] 2020 DEXACOVID network País: España Diseño: ensayo clínico aleatorizado de superioridad multicéntrico (abierto)	**CI**: adultos con COVID-19 confirmado, VM, diagnóstico de SARS moderado-grave **CE**: embarazo, participación en otro estudio, tratamiento previo con corticoides, valoración de médico responsable de que participación no sería en mejor interés paciente. Muestra estimada: n= 200 (ensayo registrado marzo 2020, suspendido)	**GI**: dexametasona (DXM) iv., 20 mg diarios, (5 días), 10 mg diarios (5 días) **GC**: tratamiento usual *(datos obtenidos de RS React)* GI: N=7 (48 a 68 años) GC: n= 12 pacientes (52 a 69 años)	**MP** Mortalidad a los 60 días **MS** Mortalidad a los 28 días (*datos obtenidos de RS React)* 2/7 GI vs 2/12 GC. OR: 2 (IC 95:0,21 a 18,69).	**Principal conclusión:** Sin publicación resultados **Limitaciones (sesgos):** Finalización precoz

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Tomazini[27] 2020 CoDEX País: Brasil Diseño: ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (abierto)	**CI**: mayores de 18 años con COVID-19 (confirmada o sospechada), precisan VM, SARS moderado-severo ingresado en UCI **CE**: embarazo, lactancia, uso previo de corticoides, inmunosupresores, quimioterapia, neutropenia por patología hematooncológica, muerte esperada en siguientes 24 horas. Muestra estimada: n= 350 (finalizado 21 julio)	**GI**: dexametasona (DXM) iv., 20 mg diarios, (5 días), 10 mg diarios (5 días) **GC**: tratamiento usual (21 julio, finalizado ensayo) GI: n= 151 pacientes GC: n= 148 pacientes	**MP** Días libre soporte VM (vivo y sin VM) durante primeros 28 días fue mayor en GI: 6,6 (IC 95: 5,0 a 8,2) vs 4 (IC 95: 2,9 a 5,4) DM: (ajustada edad, necesidad oxigeno) 2,26 (IC 95: 0,2 a 4,38) *P* = ,04). **MS** Mortalidad, escala gravedad a 15 días, escala SOFA, duración estancia UCI/VM Mortalidad por todas las causas a los 28 días 85/151 GI vs 91/148 GC. OR: 0,86 (IC 95: 0,64 a 1,15).	**Principal conclusión:** Dexametasona en pacientes con COVID-19 y SARS grave moderado aumenta los días de pacientes vivos sin VM, sin diferencias en mortalidad por todas las causas **Limitaciones (sesgos):** Finalización precoz. No grupo control, ensayo abierto.
Dequin[28] 2020 CAPE País: Francia Diseño: ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	**CI:** mayores de 18 años con COVID-19 (confirmada o sospechada) ingresado en UCI con fallo respiratorio agudo de 24-48 horas evolución (mínimo 10lpm oxigenoterapia) **CE**: shock séptico, orden de no intubación Muestra estimada: n= 290 (finalizado 29 junio)	**GI**: hidrocortisona Infusión continua 8 o 14 días (200mg/d (4 o 7 días) (100mg/d (2 o 4 d) (50mg/d) (2 o 3 d) n= 76 (52 a 71 años) GC: placebo n= 73 pacientes	**MP** Fallo de tratamiento a los 21 días (muerte o requerimiento de VM o OAF) 32/76 GI vs 37/73 GC, sin diferencias. Mortalidad a los 21 días: sin diferencias 11/75 GI vs 20/73 GC. OR: 0,46 (IC 95: 0,20 a 1,04)	**Principal conclusión:** Dexametasona en pacientes con COVID-19 grave y fallo respiratorio, no disminuyó significativamente fallo de tratamiento en día 21 (muerte o soporte respiratorio mantenido) **Limitaciones (sesgos):** Finalización precoz, estudio sin potencia para detectar diferencias.
Responsible party Scandinavian Critical Care Trials Group[32] 2020 COVID STEROID País: Dinamarca Diseño: ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	**CI:** mayores de 18 años, con ingresados por COVID-19 confirmado con VM/ VMNI u oxigenoterapia a más de 10 lpm por cualquier dispositivo **CE:** alergia, embarazo, infección fúngica invasiva, uso de corticoides previos, VM las 48 horas previas, en caso de decisión previa de no uso de ventilación mecánica invasiva Muestra estimada: n= 1000	**GI**: hidrocortisona Infusión continua o bolo cada 6 horas. (200mg/d (7 días) **GC**: placebo (datos obtenidos de RS React) n= 15 (52 a 75 años) n= 14 pacientes (55 a 71 años)	**MP** Días sin mortalidad sin soporte vital a los 28 días **MS** Mortalidad/ días sin mortalidad ni soporte vital a los 90 días. Mortalidad y calidad de vida al año. Mortalidad a los 28 días: 6/15 GI vs 2/14 GC. OR: 4 (IC 95: 0,65 a 24,66)	**Principal conclusión:** Sin publicación datos **Limitaciones (sesgos):** Activo / sin reclutamiento (clinicaltrials.gov Última actualización publicada 7 septiembre, 2020

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
REMAP CAP[29] 2020 REMAP País: 8 países (Europa, Norte américa, Australia) 121 centros (113 brazo corticoide) Diseño: ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (abierto)	**CI:** mayores de 18 años con COVID-19 (diagnóstico clínico o confirmación microbiológica) ingresados en UCI por fallo respiratorio o cardiovascular grave **CE**: muerte inminente, alergia, uso corticoide previo, más de 36 horas tras ingreso UCIP 9 marzo a 17 junio, finalización precoz (por resultados otro estudio) seguimiento hasta 12 agosto 2020 Muestra estimada: n= 500/1000	**GI**: hidrocortisona (N=384) (edad media 60 años, 48 a 72 años) **GI1** dosis fija: 50 o 100mg cada 6 horas, 7 días (n = 137) **GI2** dosis shock: 50 mg cada 6 horas con aparición shock clínico (n = 141) **GC** tratamiento habitual sin hidrocortisona (n=101)	**MP** Días sin mortalidad ni soporte respiratorio/ cardiovascular en UCIP (a los 21 días) 93% y 80% superioridad GI1 y GI2 frente a GC GI1 0 (RIC -1 a 15); GI2 0 (RIC -1 a 13); GC 0 (RIC -1 a 11) **MS**: duración estancia en UCIP/ hospital, días sin soporte respiratorio o cardiovascular. Mortalidad 54% y 62% superioridad GI1 y GI2 frente a GC. GI1 41/137; GI2 37/141; GC 33/99 Mortalidad por todas las causas a los 21 días OR: 0,71 (IC 95: 0,38 a 1,33)	**Principal conclusión**: Hidrocortisona (dosis fija o dependiente situación shock) en pacientes con COVID-19 grave se mostró superior en cuanto a necesidad de días libres de soporte valorado a los 21 días. **Limitaciones (sesgos):** Finalización precoz, no se alcanzaron valores superioridad establecidos. No grupo control, ensayo abierto.

23

[23] CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CRI (HR): cociente de riesgos instantáneo (hazard ratio); DM: diferencia de medias; DT desviación típica; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: grupo intervención; I0: índice de heterogeneidad (%); IC 95: intervalo de confianza del 95%; MP: medida principal de efecto; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RDI: razón de densidades de incidencia; RI: rango intercuartílico; Ro: riesgo basal (grupo control); RR: riesgo relativo; RIC: rango intercuartílico; RS: revisión sistemática; sem: semanas

*Cálculos realizados por autores

Tabla A4.2.2 Valoración de las revisiones sistemáticas analizadas para esta revisión.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
WHO React Working Group[26] 2020 País: Multicéntrico (Europa, Australia, América y Asia) Diseño: Revisión sistemática prospectiva y metanálisis	**CI**: ECA evalúan eficacia y seguridad de corticoides en pacientes con COVID-19 grave. **CE**: Bases de datos: Clinical Trials gov, EU Clinical Trials register, Chinese Clinical Trial Registry, expertos grupo de trabajo de la OMS sobre terapia para COVID-19 (31 diciembre 2019 a 6 abril 2020) Estudios: 7 ECA, realizados entre 26 febrero y 9 junio 2020 (Datos de pacientes aleatorizados a 9 junio 2020) (1703 pacientes, edad media 60 años)	**GI**: 678 corticoides (dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona) **GC**: 1025 placebo o tratamiento habitual	**MP**: mortalidad a los 28 días (1 estudio a 21 días/ 1 estudio a 30 días) GI: 222/678 (32,7%) GC: 425/1025 (41,4%) OR: 0,66 (IC 95: 0,53 a 0.82) (modelo efectos fijos) *DM: DEXA-COVID-19; CoDEX; RECOVERY OR: 0,64 (IC 95: 0,50 a 0, 82) *HC: OR: 0,69 (IC 95: 0,43 a 1,12) CAPE COVID, COVID STEROID, REMAP-CAP *Metilprednisolona : Steroids-SARI: OR 0, 91 (IC95: 0,29 a 2,87) Análisis por subgrupos: -Resultados similares según necesidad o no de ventilación mecánica en momento aleatorización, sexo o ser mayor o menor 60 años. -Mayor asociación con disminución de mortalidad de CC, en pacientes sin soporte vasoactivo. *Modificación final añadiendo un trabajo posterior (prácticamente sin cambios)* **Metilprednisolona: MetCOVID: OR: 0,74 (IC 95: 0,30 a 1,83)* *Resultado final mortalidad a 28 días* *OR: 0,66 (IC 95: 0,54 a 0.82) (modelo efectos fijos)* Seguridad Efectos adversos graves con diferente definición entre estudios (reportados sólo en 6 estudios). GI 64/354; GC: 90/342 No parece que riesgo de EA graves fuera superior, sin toxicidad específica.	**Principal conclusión**: Tratamiento con corticoides en pacientes con COVID-19 crítico ("*critically ill*") reduce la mortalidad frente al uso de tratamiento habitual o placebo (calidad de evidencia moderada). **Limitaciones (sesgos):** Sólo uno de los estudios considerado con "algún sesgo" por proceso aleatorización (metilprednisolona) con poco peso. No posible valorar claramente EA. Diagnóstico de gravedad variable entre estudios. No incluidos niños.

Tabla A4.2.3 Valoración de sesgos de los ensayos clínicos analizados. Escala RoB-2. Corticoides.

Estudios	Proceso de aleatorización (1PA)	Desviación de intervenciones (2DI)	Resultados perdidos (3RP)	Sesgo en la medición de resultados (4MR)	Sesgos en los resultados informados (5RI	Riesgo global
Horby[24] 2020 RECOVERY	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Steroids-SARI[34]	Bajo	Bajo	FI	Bajo	FI	Bajo
Jerónimo[33] 2020 METCOVID	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Villar[30] 2020 DEXACOVID	Bajo	Bajo	FI	Bajo	FI	Bajo
Tomazini[27] 2020 CoDEX	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Dequin[28] 2020 CAPE COVID	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
COVID STEROID[32]	Alguno	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno
REMAP[29]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Corral-Gudino[31] 2020 GLUCOCOVID	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto

24

[24] (Alto riesgo, Algún riesgo, Bajo riesgo)

4.3. Tocilizumab

Tabla A4.3.1 Valoración de los estudios incluidos en esta revisión.

Estudio diseño	Muestra	Intervención/ exposición comparación	Medida de resultados	Comentarios
Zhao J[40] 2020 China Revisión sistemática	**CI**: estudios de Tocilizumab (TCZ) en COVID-19 **CE**: no figuran Búsqueda hasta 25 julio 2020: Embase, PubMed, Cochrane y CNKI, Medline.	10 estudios con 1675 pacientes COVID-19 graves 1 ECA 9 estudios cohortes retrospectivos 675 pacientes TCZ 1000 cuidado habitual	**MP** en el metanálisis de efectos fijos: Mortalidad en el grupo TCZ 132/675, 19,5% y en el grupo control 283/1000, 28,3% Heterogeneidad I 2 = 74% p 0,0001) OR 0,47 (0,36 a 0,60))	**Principales conclusiones**: Primer metanálisis que demuestra la eficacia del TCZ en pacientes con COVID-19 graves **Limitaciones:** Heterogeneidad de los estudios seleccionados. No definición clara de resultados de interés. No especifica cuidados estándar. ECA incluido: riesgo de sesgo alto
Stone JH[44] Octubre 2020 País Estados Unidos, Harvard, Boston Efecto de TCZ en pacientes hospitalizados con COVID-19 Ensayo clínico aleatorizado	**CI:** Pacientes con síndrome respiratorio agudo grave por SARS-CoV-2, estado hiperinflamatorio y al menos dos signos: fiebre, infiltrados pulmonares, o necesidad de oxígeno para mantener saturación mayor de 92%. Edad 19 a 85 años (20 abril a 15 junio 2020) **CE**: suplemento de oxígeno más de 10 litros/minuto, historia reciente de tratamiento biológico, tratamiento inmunosupresor	**GI**: Asignación aleatoria razón 2:1 para recibir cuidado estándar más una dosis de TCZ n= 161 **GC**: cuidado estándar + placebo. n= 82	**MP:** intubación o muerte. HR 0,83 (IC 95: 0,38 a 1,81; P= 0,64) Muerte a los 28 días: 9/181, y GC 3/81 **Otras medidas:** Empeoramiento clínico HR 1,11 (IC 95: 0,59 a 2,10; P = 0,73) A los 14 días empeoramiento en 18% TCZ 14,9 % de placebo Descontinuación de oxígeno suplementario Mediana: TCZ: 5 días (IC 95: 3,8 a 7,6) Placebo: 4,9: IC 95: 3,8 a 7,8; p = 0,69) A los 14 días 24% TCZ y 21,2% de placebo recibían oxígeno suplementario.	**Principales conclusiones**: TCZ no fue efectivo para prevenir intubación o muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19

Estudio diseño	Muestra	Intervención/ exposición comparación	Medida de resultados	Comentarios
Hermine O[46] Octubre 2020 Francia Efecto del TCZ en adultos hospitalizados con COVID-19 y neumonía moderada o grave Ensayo clínico aleatorizado abierto, multicentrico	**CI:** pacientes con COVID-19 y neumonía moderada o grave que necesiten al menos 3L/min de oxígeno, pero sin ventilación o UCI (entre 31 marzo y 18 abril 2020) Seguimiento hasta 28 días 9 hospitales de Francia Análisis por intención de tratar	**GI**: TCZ, 8mg/kg IV+ cuidado usual el día 1 y día 3, N= 64 **GC**: tratamiento habitual n = 67	**MP:** -Proporción de pacientes muertos o necesitando ventilación no invasiva (VNI) o mecánica (VM) en el día 4 (puntuación mayor de 5 en la escala de progresión clínica de 10 puntos de la OMS (WHO-CPS) Día 4: GI: 12/63 (19 %) GC: 19/67 (28%) RAR: -9%; IC 90: -21 a 3 -Supervivencia sin necesidad de VNI o VM en el día 14 Incidencia acumulada 12% pacientes menos (IC 95: -28% a 4%) precisaron VNI o VM o murieron en el GI frente al GC GI: 15/63 (24%; IC 95: 13% a 35%) GC: 36%; IC 95: 33% a 58%) Hazard ratio (HR): 0,58, IC 90: 0,30 a 1,09) Día 28: 7 pacientes fallecieron en GI y 8 en GC (HZ 0,92), IC 95: 0,33 a 2,53) *Otras medidas:* estado clínico con la puntuación WHO-CPS dio 7 y 14, supervivencia promedio, tiempo para el alta, tiempo de oxígeno, valores biológicos y efectos adversos	**Principal conclusión:** TCZ no reduce las puntuaciones en el día 4. Puede reducir el riesgo de VNI, VM o muerte al día 14. NO diferencia en mortalidad en el día 28 **Limitaciones (sesgos)** No utilización de placebo No cegamiento que puede haber influido. Esto pudo influir en pacientes asignados al GC tratamiento diferente (el doble de corticoides que en GI)
Salvarani C[45] Octubre 2020 País: Italia Diseño Estudio prospectivo, ensayo clínico aleatorio abierto (open-label) Efecto del TCZ en pacientes hospitalizados con neumonía Covid-19 ECA	**CI:** neumonía, presión parcial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirado (PaO2/FiO2) entre 200 y 300 mmHg, y un fenotipo inflamatorio: fiebre y elevación de proteína C reactiva	**GI**: TCZ 8 mg/kg intravenosos hasta un máximo de 800 mg, seguido de una dosis tras 12 horas n= 60 en TCZ **GC**: tratamiento de soporte hasta empeoramiento y entonces recibían TCZ como tratamiento de rescate. n= 66 grupo control Edad 60 años (53 a 72) Análisis por intención de tratar	**MP** Uno de los siguientes resultados que ocurriese primero: Ingreso en unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica invasiva Muerte de toda causa Agravamiento clínico con PaO2/FiO2 menor de 150 mm Hg. Empeoramiento a los 14 días desde aleatorización: TCZ: 17/60 (28,3%) GC: 17/63 (27,0 %) RR 1,05; IC 95: 0,59 a 1,86. Muerte: 2 en GI, 1 GC antes de 30 días. Intubación: 6 en GI, 5 en GC	**Principales conclusiones** El tratamiento con TCZ el empeoramiento no fue diferente entre el grupo de tratamiento frente al grupo control. El estudio se suspendió prematuramente tras el análisis provisional de futilidad. **Limitaciones**: Estudio abierto

Tabla A.4.3.2 Valoración de sesgos de los ensayos clínicos analizados. Escala RoB-2. Tocilizumab

Estudios ECA	Proceso de aleatorización (1PA)	Desviación de intervenciones (2DI)	Resultados perdidos (3RP):	Sesgo en la medición de resultados (4MR)	Sesgos en los resultados informados (5RI	Riesgo global
Hermine O[46]	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno	Alguno	Alguno
Stone JH[44]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Salvarani C[45]	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno	Alguno	Bajo

25

[25] (Alto riesgo, Algún riesgo, Bajo riesgo)

Tabla A4.3.3 Tabla ROBINS-I. Riesgo sesgo (bajo, moderado, serio, critico, sin información)

Estudios	Preintervención			Intervención	Postintervención			Riesgo Global
	Factores de confusión (1FC)	Selección de pacientes (2SP)	Clasificación de intervenciones (3CP)	Desviación de intervenciones (4DI)	Datos perdidos (5RP)	Medición de desenlaces (6MR)	Desenlaces reportados (7RI)	
Somers EC[41] Zhao J[40]	Critico	Critico	Moderado	Moderado	FI	FI	Critico	Critico

26

[26] Estudios no aleatorizados: Herramienta ROBINS-1: Preintervención: 1 Factores de confusión (1FC): factores de confusión pre y postintervención, ajustes; 2 Selección de pacientes (2SP): sesgos de selección asociados a la intervención o resultado; Intervención: 3 Clasificación de las intervenciones (3CI): definición y clasificación de la intervención previas e independiente del riesgo; Postintervención: 4 Desviación de intervenciones (4DI): desviación de intervenciones previstas alta o diferente entre grupos, cointervenciones, ajustes; 5 Resultados perdidos (5RP): exclusión de pacientes con datos perdidos, pérdidas diferentes entre grupos; 6 Medición de resultados (6MR): medición de resultados homogénea entre grupos o evaluadores enmascarados; 7 Resultados informados (7RI): múltiples medidas de resultados, múltiples análisis o subgrupos

4.4. Plasma hiperinmune

Tabla A4.4.1 Valoración de las revisiones sistemáticas incluidas en esta revisión.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Zhang J[64] China Abril 2020 Búsqueda sistemática de IVIG en COVID-19, SARS o MERS Adultos y niños Revisión rápida acerca del beneficio de tratar COVID-19 grave con IVIG	**CI**: ECAS que comparen IVIG con grupo control, Estudios de cohortes, trasversales, caso control Estudios de todo paciente con COVID-19, SARS o MERS sin restricciones. **CE**: duplicados, cartas, series en otros idiomas diferentes a inglés o chino Bases de datos: Cochrane library, MEDLINE (PubMed) EMBASE, Web of Science, CBM, CNKi. Términos: COVID-19, SARS-CoV-2, novel coronavirus, SARS, MERS, IVIG Servicios preprint: medRxiv bio Rxiv y SSRN Hasta 31 marzo 2020 Calidad de evidencia con GRADE	**GI**: IVIG **GC**: tratamiento estándar	**MP:** mortalidad Secundaria: incidencia de infección nosocomial, duración de fiebre, alteraciones laboratorio, progresión de la enfermedad, y efectos adversos Se seleccionan 1405. Se incluyen un ECA, 4 series de casos y un caso: total 198 pacientes Estudios entre 2003-2020 COVID-19: Serie de casos. 109 adultos con SARS. La supervivencia no mejoró con IGIV (Yan Liu) Serie de 3 casos: recibieron IVIG junto con otros tratamientos con mejoría de parámetros clínicos (Wei Cao)	Limitada evidencia del uso de IVIG para tratamiento de niños o adultos con COVID-19 grave. Calidad de los estudios baja Resultados inconsistentes Muestra insuficiente Múltiples tratamientos antes de la IVIG (antibióticos, corticoides) No hay ECA que estudie las inmunoglobulinas
Chai KL *et al.* [63] 2020. China, UK, USA, Alemania, Dinamarca, Holanda, Bélgica, Francia, Italia, España, Brasil. RS con metanálisis de ECAs Cochrane Actualizado a 12/10/2020	**CI**: incluyó estudios que evaluaban el plasma hiperinmune de convaleciente de COVID-19, independientemente del diseño del estudio, la gravedad de la enfermedad, la edad, el sexo o la etnia. **CE**: otros coronavirus (SARS y MERS) y estudios de inmunoglobulina estándar Bases de datos: Medline/PubMed, Embase, CDC, Cochrane, registro de EC Estudios: se incluyeron 19 estudios (2 ECA, 8 no aleatorizados, 9 no controlados ni aleatorizados) con 38160 participantes (36081 tratados). No estudios sobre Ig hiperinmune	**GI**: 95 pacientes recibieron plasma hiperinmune de convaleciente de COVID-19. **GC**: 94 pacientes recibieron cuidados estándar para COVID-19.	**MP**: Efectividad: mortalidad al alta hospitalaria: RR 0,55 (IC 95: 0,22 a 1,34); un ECA, 86 participantes; evidencia de certeza baja (Gharbharan A, 2020) Tiempo de fallecimiento: cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,64; IC 95: 0,33 a 1,25; dos ECA, 189 participantes; evidencia de certeza baja). Gharbharan A, 2020., en preprint y Li L 2020 (incluido en nuestros análisis) Seguridad: se identifican algunos efectos graves, que incluye complicaciones respiratorias, reacciones alérgicas e incluso muerte	**Principales conclusiones:** El plasma hiperinmune de pacientes convalecientes de COVID-19 tiene una baja evidencia de eficacia sobre la mortalidad. Datos no concluyentes sobre seguridad, con más daño potencial que beneficio. **Limitaciones (sesgos):** Heterogeneidad de los ECA seleccionados; heterogeneidad de los pacientes (estados clínicos muy diferentes y con diferentes momentos evolutivos de la enfermedad); No se especifica en qué consistía “cuidados estándar”. Para seguridad 2 ECA interrumpidos tempranamente.

27

[27] CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; GC: grupo control; GI: grupo intervención; IC 95: intervalo de confianza del 95%; MP: medida principal de efecto; IVIG: inmunoglobulina intravenosa

Tabla A4.4.2 Valoración de los ensayos clínicos analizados para esta revisión.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Li L[65] 2020 China, hospitalario multicéntrico ECA	**CI:** mayores de 18 años, con clínica COVID-19 grave o de riesgo vital, neumonía diagnosticada por prueba de imagen con confirmación microbiológica. (14 febrero a 1 abril 2020) **CE:** embarazo o lactancia, alergia a IG, déficit IgA, comorbilidad con riesgo de trombosis, expectativa vida menor 1 día, CID, shock séptico, IC grave, PaFI menor 100, Valores elevados AC IgG específicos, cualquier CI definida por su médico, participación otro ensayo clínico 30 días antes.	**GI**: plasma convaleciente n=52 (23 grave, 29 riesgo vital) **GC**: tratamiento habitual/ estándar n=51 (22 grave, 29 riesgo vital)	**MP** Tiempo mejoría clínica en primeros 28 días, mejoría de 2 puntos en escala gravedad (6 apartados): -GI IQR 28 (13-indeterminado), (alcanzan mejoría 27/52, 51,9%) - GC IQR indeterminado (18-indet), (alcanzan mejoría 22/51 43,1%) HR 1,40 (IC 95: 0,79 a 2,49) (p 0.26) **Otras medidas**: Mortalidad a 28 días: GI 8/52; GC 15/51; RR 0,65 (IC 95: 0,29 a 1,4) Efectos adversos: GI 2/52; GC 0/51; RR 4,9 (IC 95: 0,24 a 99,7)	**Principal conclusión:** En pacientes con COVID-19 grave/ de riesgo vital no hubo mejoría clínica durante primeros 28 días de ingreso, frente a tratamiento estándar (Aunque en un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave, podría tener beneficio) **Limitaciones (sesgos)**: Finalización precoz por parte sponsor (contención de enfermedad, falta de pacientes enfermos), alcanzada solo la mitad de pacientes necesarios según estimación inicial
Gharbharan A[67] 2020 Países Bajos, hospitalario multicéntrico ECA	**CI:** mayores de 18 años, con clínica COVID-19 y RT-PCR + en las 96 h previas (8 de abril 2020 – 10 junio) **CE:** déficit IgA, pacientes con ventilación mecánica > 96 horas	**GI**: 300 ml de plasma convaleciente con un título de IgG superior a 1:640 frente a la proteína S del SARS-CoV-2 + tratamiento estándar 43 pacientes **GC**: tratamiento estándar 43 pacientes	**MP** Mortalidad al alta hospitalaria: RR 0,55 (IC 95: 0,22 a 1,34) **Otras medidas** Tiempo mejoría clínica en primeros 15 días, mejoría de 2 puntos en escala gravedad (8 apartados): OR 1,30 (IC 95: 0,52 a 3,32) Tiempo hasta el alta hospitalaria: HR 0,88 (IC 95: 0,49 a 1,60, p=0,68	**Principal conclusión**: La administración de plasma de convaleciente con títulos elevados de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 a pacientes infectados no mostraron beneficios al 15 día de la enfermedad **Limitaciones (sesgos):** Adultos. Estudio finalizado antes del tiempo previsto con lo que solo se analizaron resultados en los primeros 15 días. Pacientes con estados clínicos diferentes

Estudio Diseño	Muestra	Intervención Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Libster R.[66] 2021 Argentina, hospitalario multicéntrico ECA	**CI:** mayores de 75 años independientemente de padecer enfermedad de base y de 65-74 años con enfermedad de base, con clínica COVID-19 y RT-PCR (4 junio a 25 octubre 2020) **CE:** enfermedad respiratoria grave, alergia a IG, déficit IgA, comorbilidad con riesgo de trombosis, insuficiencia renal crónica, fallo cardiaco, Sd. mieloproliferativos.	GI: 250 ml de plasma convaleciente con un título de IgG superior a 1:1000 frente a la proteína S del SARS-CoV-2. 80 pacientes GC: 250 ml de placebo (suero fisiológico) 80 pacientes	**MP** Desarrollo de enfermedad respiratoria grave (taquipnea >30 y saturación O2 <93%). Los pacientes fueron evaluados entre las 12 horas posteriores a la infusión del plasma convaleciente o placebo y el día 15 de participación en el ensayo. La desarrollan 13 de 80 pacientes (16%) del GI y 25 de 80 del GC (31%) (RR 0,52; IC 95: 0,29 a 0,94; P=0,03) la RRR fue 48% y el NNT 7 (IC 95: 4 a 50) 4 pacientes del GI y 2 del GC no entraron el estudio por empeoramiento previo al inicio del tratamiento. Haciéndose nuevo análisis por intención de tratar con los siguientes resultados: 9 de 76 en el GI (12%) y 23 de 78 (29%) del GC (RR, 0,40; IC 95: 0,20 a 0,81) Valorando título Ac administrados: < de la media (1:3200): 9/42 (21%) RR 0,69 (IC 95: 0,34 a 1,31) RRR 31,4% ≥ de la media (1:3200): 3/36 (8%) RR 0,27 (IC 95: 0,08 a 0,68) RRR 73,3% con un NNT de 4 (IC 95: 3 a 11) Otras medidas Desarrollo de enfermedad respiratoria potencialmente mortal GI: 4/80 (5%) GC: 10/80 (12%). RR 0,40 (IC 95: 0,13 a 1,22) Enfermedad sistémica crítica (fallo respiratorio, shock) GI: 5/80 (6%), GC: 6/80 (8%) RR 0,83 (IC 95: 0,27 a 2,62) Muerte asociada al COVID-19. GI: 2/80 (2%) GC: 4/80 (5%) RR 0,50 (IC 95: 0,09 a 2,65) Las tres medidas solas o combinadas: GI: 7/80 (9%) GC: 12/80 (15%) RR: 0,58 (IC 95: 0,24 a 1,41	**Principal conclusión**: La administración de plasma de convaleciente con títulos elevados de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 a pacientes infectados dentro de las 72 horas posteriores al inicio de los síntomas redujo el riesgo de progresión a enfermedades respiratorias graves **Limitaciones (sesgos):** Solo pacientes > de 65 años y el 55% > de 75 años, no se hizo análisis por intención de tratar en las medidas secundarias

28

[28] CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: hazard ratio (cociente de riesgos instantáneos); IQR: rango intercuartil; IC 95: intervalo de confianza del 95%; MP: medida principal de efecto; N: tamaño muestral; NNT: número necesario a tratar; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RDI: razón de densidades de incidencia; Ro: riesgo basal (grupo control); RR: riesgo relativo.

Tabla A4.4.3 Valoración de sesgos de los ensayos clínicos analizados. Escala RoB-2. Plasma hiperinmune

Estudios ECA	Proceso de aleatorización (1PA)	Desviación de intervenciones (2DI)	Resultados perdidos (3RP):	Sesgo en la medición de resultados (4MR)	Sesgos en los resultados informados (5RI)	Riesgo global
Li L[65]	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno
Gharbharan[67]	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno
LIbster[66]	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Bajo

29

[29] (Alto riesgo, Algún riesgo, Bajo riesgo)

4.5. Otros tratamientos

Tabla A4.5.1 Valoración de artículos sobre estudios de tratamientos antivíricos en la COVID-19

Estudio Diseño	Muestra	Intervención Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Siemieniuk RA *et al*. 2020[72], UK, RP China, EEUU, UE, metanálisis ECAs en Red (remdesivir, ribavirina, ritonavir / lopinavir, favipiravir, umifenovir, ácido alfa-lipoico, baloxavir-marboxil, bavirina, alfa-interferón, ruxolitinib, colchicina, febuxostat, beta 1a-interferón, azvudina, leflunomida)	**CI:** ECAs de tratamientos médicos en la COVID-19 que hayan sido aleatorizados, publicados y revisados por pares. **CE:** ECAs de ttos médicos tradicionales (medicina china), observacionales, no aleatorizados, no publicados y los no revisados por pares.	**GI**: 35 ECAs publicados o en "preprint" con 16588 participantes. **GC**: participantes con tto de cuidados estándar o placebos.	**MP:** Mortalidad: 16 ECAs seleccionados según los tratamientos nombrados en la primera columna (1813 participantes). Remdesivir 3 ECAs (1514 pacientes tratados comparando con 488 pacientes con placebo o cuidados estándar); con una mortalidad comparada OR 0,64 (0,43 a 0,94) y de necesidad de ventilación mecánica comparada OR 0,78 (0,57 a .08). Ritonavir / lopinavir 7 ECAs (283 pacientes tratados comparando con 427 pacientes tratados con Placebo, cuidados estándar u otros tratamientos); con una mortalidad comparada con OR 0,71 (0,36 a 1,39). Favipiravir 2 ECAs (211 pacientes tratados comparando con 161 pacientes tratados con otros antivirales); con una mortalidad comparada OR 0 (<0,01 a >100). Umifenovir 2 ECAs (120 pacientes tratados comparando con 167 pacientes tratados con otros antivirales); con una mortalidad comparada OR 0 (<0,01 a >100). Ácido alfa-lipoico 1 ECA (8 pacientes tratados comparados con 8 pacientes tratados con placebo). Baloxavir-marboxil 1 ECA (10 pacientes tratados comparados con 19 pacientes tratados con otro antivírico o placebo). Bavirina 1 ECA (33 pacientes tratados comparados con 68 pacientes tratados con otros tratamientos antivíricos combinados). Alfa-Interferón 1 ECA (187 pacientes tratados comparados con 41 pacientes tratados con otros antivíricos). Ruxolitinib 1 ECA (20 pacientes tratados comparados con 21 pacientes tratados con placebo). Colchicina 1 ECA (55 pacientes tratados comparados con 50 pacientes tratados con placebo). Febuxostat 1 ECA (29 pacientes tratados comparados con 25 pacientes tratados con hidroxicloroquina). Beta 1a-Interferón 3 ECAs (46 pacientes tratados comparados con 39 pacientes tratados con cuidados estándar). Azvudina 1 ECA (10 pacientes tratados comparados con 10 pacientes tratados con cuidados estándar). Leflunomida 1 ECA (5 pacientes tratados comparados con 5 pacientes tratados con cuidados estándar). Ribavirina 2 ECAs (6 pacientes tratados comparados con 9 pacientes tratados con cuidados estándar).	**Principales conclusiones**: 1 Remdesivir: Eficacia incierta. 2 Ritonavir / lopinavir: no eficacia. 3 Favipiravir: no eficacia. 4 Umifenovir: no eficacia. 5 Ácido alfa-lipoico: no eficacia. 6 Baloxavir-marboxil: no eficacia. 7 Bavirina: no eficacia. 8 Alfa-interferón: no eficacia. 9 Ruxolitinib: no eficacia. 10 Colchicina: no eficacia. 11 Febuxostat: no eficacia. 12 Beta 1a-Interferón: no eficacia. 13 Azvudina: no eficacia. 14 Leflunomida: no eficacia. **Limitaciones (sesgos):** 1-No se especifica a lo que corresponden cuidados estándar (los diferentes ECAs analizados pueden presentar diferentes cuidados estándar) 2-Fármacos como umifenovir, ácido lipoico, baloxavir-marboxil, bavirina, alfa-interferón, ruxolitinib, colchicina, febuxostat, beta 1a-interferón, azvudina, leflunomida y favipiravir tienen una fortaleza muy débil dado que los ECAs analizados se interrumpieron por aumento de la mortalidad y no aportaban ningún beneficio.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Entrenas Castillo M. *et al*. [98] 2020. España. ECA aleatorizado y doble ciego sobre la efectividad del calcifediol a dosis altas.	**CI:** 76 pacientes ingresados con tratamientos estándar (descrito: hidroxicloroquina + azitromicina) se distribuyen 50 en tratamiento con calcifediol (doble ciego y aleatorizados) con 26 con placebo. **CE:** se excluyen aquellos que se tratan en UCIAS o domicilio.	**GI**: 50 pacientes recibieron calcifediol + cuidados estándar. **GC**: 26 pacientes recibieron placebo + mismos cuidados estándar.	**MP:** 1-Ingresados en UCI: calculados con X 2 Fisher p menor 0,001. GI: 1/50 (2%) – Dados de alta los 50 sin complicaciones. OR 0,02 IC 95: 0,002 a 0,17 GC: 13/26 (50%) – OR 0.03 IC 95: 0,003 a 0,25 2-Mortalidad: GI: 0/50 murieron GC: 2/26 murieron	**Principales conclusiones:** El uso de calcifediol a dosis altas parece disminuir la necesidad de ingreso en UCI **Limitaciones (sesgos)** Al ser el primer ECA para este tratamiento contra la COVID-19 se necesitarían más ECAs para precisar con mayor evidencia la efectividad del calcifediol, y para saber si existe modificación en la mortalidad de los pacientes afectos.
Jayk Bernal et al. 2021[99] Multinacional ECAC	**CI:** 1433 pacientes >18 años no vacunados con COVID-19 confirmada no hospitalizados leve-moderada con algún factor de riesgo (>60 a, cáncer, nefropatía, enfermedad pulmonar crónica, obesidad, cardiopatía, diabetes) <5 días de síntomas **CE**: previsión ingreso, fallo renal, trombopenia, neutropenia, gestación (o rechazo anticonceptivo)	**GI:** 716 molnupiravir 800 mg oral, 2 al día 5 días + tratamiento convencional (incluidos corticoides) **GC:** 717 Placebo oral + tratamiento convencional	**MP:** Ingreso hospitalario o muerte a los 29 días: - Análisis provisional con seguimiento >29 días del 50% de los reclutados GI 28/385 (7,3%) vs. GC 53/377 (14,1%); RAR: 6,8% (IC 95: 2,4 a 11,3; p=0,001); NNT 15 (IC 95: 9 a 43) - Análisis en todos los aleatorizados: GI 6,8% (48/709) vs. GC 9,7% (68/699); RAR 3,0% (IC 95: 0,1 a 5,9%). NNT: 34 (IC 95: 18 a 1535) Efectos adversos: GI 216/710 (30,4%) vs GC 231/701 (33,0%). RAR: 2,5% (IC 95: -2,3% a 7,4%) Otras medidas: Mortalidad: GI 2/710 (0,3%) vs GC 12/701 (1,7%); RAR: 1,4% (IC 95: 0,5 a 2,7%).	**Principales conclusiones:** Molnupiravir es eficaz para reducir el riesgo de ingreso o muerte en el paciente con COVID-19 leve-moderado con algún factor de riesgo **Limitaciones (sesgos)** Análisis provisional, atenuación de efecto en análisis de todos los aleatorizados. Efecto impreciso (límite de significación para el análisis con todos los casos). Insuficiente información para evaluar seguridad.
RECOVERY 2021[94] Reino Unido, Indonesia y Nepal ECAC abierto	**CI:** pacientes >18 años ingresados con COVID-19 **CE:** IGIV previa, <40 Kg o <12 años	**GI:** Dosis iv única de Casirimab 4g + Imdevimab 4g **GC: c**uidados estándar	**MP:** Mortalidad de cualquier causa a los 28 días. GI 944/4839 (20%) vs GC 1026/4946 (21%) RR 0,94 (0,86 a 1,03). En subgrupo de seronegativos: GI 396/1633 (24%) vs GC 451/1520 (30%) RR 0,80 (0,70 a 0,91). **Otras Medidas**: ventilación mecánica o muerte GI 1089/4556 (24%) vs GC 1151/4642 (25%) RR 0,96 (0,90 a 1,04); En subgrupo de seronegativos: GI 487/1599 (30%) vs GC 542/1484 (37%) RR 0,83 (0,75 a 0,92).	**Principales conclusiones:** Casirimab+Imdevimab podría ser eficaz en seronegativos. **Limitaciones (sesgos)** Sólo eficaz en seronegativos. Pequeño tamaño del efecto.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
REGEN-COV Weinreich 2021[95] Internacional ECAC	**CI:** >18 años con infección SARS-CoV-2 confirmada, sintomática <7 días, no ingresado, con o sin factores de riesgo; fase extra sólo con factores de riesgo. **CE:** ingreso previo, tratamientos COVID, gestantes-lactantes, IGIV, alergia a componentes del tratamiento	**GI:** Dosis iv única de 2,4 o 1,2 gramos de Casirimab+ Imdevimab **GC:** Dosis de placebo	**MP:** Ingreso o muerte a la resolución de los síntomas: GI 2,4 gramos 18/1355 [1,3%] vs. GC 62/1341 [4,6%], RRR 71,3 [51,7 a 82,9]); GI 1,2 gramos 7/736 [1,0%] vs. GC 24/748 [3,2%], RRR 70,4 [31,6 a 87,1]); fallecieron 1 caso tratado con 2,4 gramos (3 con placebo), 1 con 1,2 gramos (1 con placebo) **Otras Medidas**: efectos adversos, carga viral inicio y 7 días.	**Principales conclusiones:** Casirimab+Imdevimab podría ser eficaz en pacientes ambulatorios **Limitaciones (sesgos):** imprecisión para mortalidad,
Gottlieb 2021[97] EEUU, Reino Unido, España y Dinamarca ECAC	**CI: 562 pacientes** >12 años (sólo 8 <18 años) con SARS-CoV-2 confirmada, sintomática <7 días, no ingresado, con factores de riesgo (obesidad, >60 años, diabetes, cáncer, inmunodeficiente, cardiopatía, nefropatía, hipertensión **CE:** oxigenoterapia, ingreso previo, tratamientos COVID, vacuna COVID-19	**GI:** remdesivir iv 200 mg día 1, 100 mg días 2 y 3 **GC**: placebo	**MP:** ingreso o muerte a los 28 días: GI 2/279 (0,7%) vs GC 15/283 (5,3%); NNT 22 (IC 95: 14 a 62); CRI (Hazard ratio): 0,13 (IC 95: 0,03 a 0,59); ningún paciente falleció. **Otras medidas:** consulta médica por COVID-19 a los 28 días, Efectos adversos	**Principales conclusiones:** remdesivir podría ser eficaz en pacientes ambulatorios **Limitaciones (sesgos):** imprecisión (pequeño tamaño muestral); impacto dudoso por requerir tratamiento intravenoso 3 días (NNT 22; IC 95: 14 a 62)

Estudio Diseño	Muestra	Intervención Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Siemieniuk 2021[72] RS con metanálisis en red	**CI:** ECA (47) en COVID-19, con anticuerpos antivirales y productos sanguíneos comprado con cuidados estándar o placebo, con >100 aleatorizados (20 por rama) **CE**: drogas, vacunas y otras terapias	**GI:** plasma convaleciente, IGIV, células de cordón umbilical, casirivimab-imdevimab, bamlanivimab-etesevimab, sotrovimab y otros anticuerpos mono o policlonales. **GC:** cuidados estándar o placebo	**MP:** En pacientes con COVID-19 no grave, los anticuerpos monoclonales reducen el riesgo de hospitalización vs placebo: casirivimab-imdevimab (OR 0,29 IC 95 0,17 a 0,47); RAR −4,2%; moderada certeza), bamlanivimab (OR 0,24; IC 95 0,06 a 0,86); RAR −4,1%; baja certeza), bamlanivimab-etesevimab (OR 0,31; IC 95 0,11 a 0,81; RAR −3,8%; baja certeza), y sotrovimab (OR 0,17; IC 95: 0,04 a 0,57); RAR−4.8%; baja certeza). **Otras medidas**: no efecto en otras medidas como mortalidad o ventilación mecánica.	**Principales conclusiones:** existe evidencia a favor de la combinación casirimab-imdevimab para reducir hospitalización. La evidencia para ortos anticuerpos monoclonales es de baja calidad. **Limitaciones (sesgos):** imprecisión. Impacto del efecto cuestionable al requerir tratamiento intravenoso (NNT 24).

30

[30] CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: grupo intervención; MP: medida principal; OR: odds ratio;

Tabla A4.5.2 Valoración de sesgos de los ensayos clínicos analizados. Escala RoB-2.

Estudios	Proceso de aleatorización (1PA)	Desviación de intervenciones (2DI)	Resultados perdidos (3RP)	Sesgo en la medición de resultados (4MR)	Sesgos en los resultados informados (5RI	Riesgo global
Wang[74], Beigel[73], Goldman[75]	Bajo	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno	Bajo
Cao[78], Li[79], Huang[79], Zheng[8], Chen[82], Hung[77], Zhou[83]	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alguno	Alguno
Chen[76] y Hung[77]	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Zheng[81]	Alto	Alguno	Alguno	Alguno	Alguno	Alto
Cao[78]	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Chen[84] y Lou[85]	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Li[86]	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Deftereos90	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Davoodi[12]	Alto	Alto	Alto	Alto	Alguno	Alto
Chen[91], Hung[77]	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Ren[92]	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Hu[93]	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Entrenas – Castillo[98]	Bajo	Alguno	Alguno	Alto	Alguno	Alguno
Jayk Bernal 2021[99]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Alguno
RECOVERY 2021[94]	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno

Estudios	Proceso de aleatorización (1PA)	Desviación de intervenciones (2DI)	Resultados perdidos (3RP)	Sesgo en la medición de resultados (4MR)	Sesgos en los resultados informados (5RI	Riesgo global
REGEN-COV 2021[95]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Gottlieb 2021[97]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

31

[31] (Alto riesgo, Algún riesgo, Bajo riesgo)

4.6. Tratamientos en pacientes pediátricos COVID-19 con y sin síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS) asociado a la infección por SARS-CoV-2

Tabla A4.6.1 Series pediátricas sobre COVID-19 (con o sin SIM-PedS) donde se analiza el tratamiento utilizado. Artículos en los que se analiza tratamiento de pacientes COVID-19 en Pediatría

Estudio Diseño	Muestra	Tratamientos utilizados	Resultados	Comentarios
Bai K y cols.[100] 2020 China Serie de casos en Chongqing (enero-marzo)	25 (8 asintomáticos, 4 leves y 13 "casos comunes", que se entienden moderados con neumonía no grave) Ningún caso grave	25 interferón 6 ribavirina 12 lopinavir + ritonavir	Todos evolucionaron bien como corresponde a la casuística de gravedad, pero no por el tratamiento Con este bajo tamaño muestral no encontraron ninguna diferencia entre los tipos de tratamiento	**Conclusión:** no permite establecer eficacia de los tratamientos **Limitaciones:** serie corta, limitada en el tiempo y de una región de China. Sin protocolo de tratamiento y más al principio de la pandemia
Chao JY y cols.[101] 2020 Estados Unidos Serie de casos en un hospital terciario Nueva York (marzo-abril)	67 (21 extra hospitalarios, 33 con ingreso en planta de Pediatría y 13 en UCIP) 1 fallecimiento (por cáncer metastásico)	12 hidroxicloroquina 8 remdesivir 11 metilprednisolona 25 antibióticos < 48 h 14 antibióticos > 48 h	Los pacientes de UCIP recibieron más remdesivir, alto flujo y VM invasiva	**Conclusión:** no permite establecer eficacia de los tratamientos **Limitaciones**: serie corta, limitada en el tiempo y de un hospital terciario (lo que predispone a un error tipo II). Sin protocolo de tratamiento y más al principio de la pandemia
Raba AA y cols.[102] 2020 Irlanda RS (enero-abril)	RS COVID-19 en neonatos y < 1 año n= 18 estudios (17 de China y 1 de Vietnam) con 160 pacientes	Tratamientos: distintos y diferentes entre estudios, incluyendo antivirales, antibióticos, corticoides, Igs, ritonavir e IFN alfa-2	Con este bajo tamaño muestral (1-2 pacientes en cada tratamiento por estudio) no encontraron ninguna diferencia entre los tipos de tratamiento	**Conclusión**: no permite establecer eficacia de los tratamientos **Limitaciones**: serie corta, inicial y prácticamente limitada al país de origen de la pandemia (China)

Tabla A4.6.2 Artículos en los que se analiza tratamiento de pacientes con SIM-PedS asociado a SARS-CoV-2 en Pediatría

Estudio Diseño	Muestra	Tratamientos utilizados	Resultados	Comentarios
Abrams Y 2020[104] Estados Unidos RS (abril-junio)	RS sobre SIM-PedS n= 8 artículos (440 pacientes de < 21 años)	Igs (76%) Soporte inotrópico (53%) Corticoides (52%) Intubación (26%) Inmunomoduladores (18%) ECMO (6%)	La mayoría de los pacientes evolucionaron bien con el tratamiento aplicado o solo con la terapia de soporte, pero como son todos estudios descriptivos no permite apoyar la eficacia de los diferentes tratamientos	**Conclusión**: no permite establecer eficacia de los tratamientos **Limitaciones**: serie limitada en el tiempo, con variabilidad entre estudios en la recogida de variables y protocolos de tratamiento
Belhadjer Z 2020[103] Francia y Suiza Serie de casos en 14 UCIP (marzo-abril)	35 pacientes con SIM-PedS	33 soporte respiratorio (22 VM invasiva y 10 ECMO) 28 soporte inotrópico 25 Igs 23 heparina 12 corticoides IV 3 antagonista IL-1	Se plantean más hipótesis que realidades sobre los datos de los diferentes tratamientos sobre los mecanismos inmunes: de hecho, se plantean que las Igs puedan asociarse con mejoría en la función sistólica del ventrículo izdo.	**Conclusión**: no permite establecer eficacia de los tratamientos **Limitaciones**: serie corta, limitada en el tiempo
García-Salido A 2020[105] España Serie de casos en 47 UCIP (marzo-junio)	74 pacientes < 18 años 47) admitidos en UCIP por infección SARS-CoV-2 (con o sin SIM-PedS) Se comparan características de pacientes con SIM-PedS (45) y sin SIM-PedS (29)	Medidas de soporte: 56 oxigenoterapia, 37 inotrópicos, 26 alto flujo, 18 ventilación mecánica, 14 transfusiones hemoderivados, Tratamientos farmacológicos: 65 antibióticos, 49 corticoides, 43 hidroxicloroquina, 30 lopinavir-ritonavir, 25 Igs, 17 tocilizumab, 5 remdesivir	Los pacientes con SIM-PedS reciben menos ventilación invasiva (13,3% vs 41,4%, p= 0,005), pero precisan más drogas vasoactivas (66,7% vs 24,1%, p< 0,001), corticoides (80& vs 44,8%, p= 0,003) e Igs (51,1% vs 6,9%, p< 0,001)	**Conclusión**: el SIM-PedS parece ser la forma de presentación más frecuente entre los pacientes pediátricos críticos por la infección SARS-CoV-2, suelen tener mayor edad y con mayor prevalencia de sintomatología gastrointestinal y shock. A nivel tratamiento precisan más drogas vasoactivas, corticoides e Igs, y menos ventilación invasiva, sin diferencias en otras intervenciones analizadas (antibióticos, remdesivir, tocilizumab, hidroxicloroquina…) **Limitaciones**: los propios de una serie de casos corta en el tiempo que incluye solo pacientes en UCIP y con variabilidad de manejo entre los diferentes centros participantes

Estudio Diseño	Muestra	Tratamientos utilizados	Resultados	Comentarios
Kaushik A 2020[106] India RS (enero-julio)	RS sobre SIM-PedS n= 16 artículos (655 pacientes de 3 meses a 20 años)	Igs (62%) Corticoides (49%) Soporte inotrópico (40%) Anticoagulación (34%) Soporte respiratorio (15%) Otros infrecuentes (inmunomoduladores, remdesivir y plasma de convalecientes)	Ídem que anterior	**Conclusión**: no permite establecer eficacia de los tratamientos **Limitaciones**: serie limitada en el tiempo con variabilidad entre estudios en la recogida de variables y protocolos de tratamiento

Estudio Diseño	Muestra	Tratamientos utilizados	Resultados	Comentarios
McArdle 2021[111] Multinacional 34 países (excepto Oceanía). Cohortes retrospectivo Recogida datos desde junio 2020 hasta febrero 2021.	**CI**: pacientes pediátricos ingresados con enfermedad inflamatoria post-COVID-19, cumplan o no criterios de SIM-PedS de la OMS (614); subgrupo con criterios OMS (490) **CE**: tratamiento inmunomodulador previo (50 casos= 9%).	**GI**: tratamiento con IGIV + glucocorticoides (n=208) **GC1**: IGIV sola (n=246) **GC2**: glucocorticoides sólo (n=99) **GC3**: sin tratamiento inmunomodulador (n=39) **GC4**: otros inmunomoduladores (n=22) En **subgrupo** con criterios OMS: 186 IgIV + glucocorticoides, 192 IgIV, 78 glucocorticoides, 18 ninguno, 16 otros *Comparación ponderada por propensity score	**Medida principales:** **A) Soporte inotrópico o ventilación mecánica el día 2 o posterior, o muerte en cualquier día**. Grupo total (% crudo y ponderado por propensity score; OR vs IGIV): IGIV+corticoides 56/180 (31,1%; 28,1%; OR 0,77, IC 95: 0,33 a 1,82); Corticoides 17/83 (20,5%; 26,4%; OR 0,54, IC 95: 0,42 a 1,33); IGIV 44/211 (20,9%; 31,2%) Grupo OMS: (% crudo y ponderado por propensity score; OR vs IGIV): IGIV+corticoides: 54/162 (33.3%; 28.6%; OR 0,95, IC 95: 0,37 a 2,45); Corticoides 12/68 (17.6%; 19%; OR 0,30, IC 95: 0,10 a 0,85); IGIV: 40/169 (23.7%; 30.2%) **B) Reducción de la gravedad medida con una escala ordinal desde día 0 a 2**. Grupo total: IGIV+corticoides vs IGIV (OR 0,90, IC 95: 0,48 a 1,69); Corticoides vs IGIV (OR 0,93, IC 95: 0,43 a 2,04) Grupo OMS: IGIV+corticoides vs IGIV (OR 1,09, IC 95: 0,53 a 2.23); corticoides vs IGIV (OR 1,9; IC 95: 0,83 a 4,6). **Variables secundarias**: no diferencias en tiempo hasta mejoría clínica, soporte inotrópico (Datos para el grupo total: 24,9 vs 22,9%; OR 1,43; IC 95: 0,57 a 3,62), disfunción ventricular izquierda (13,6 vs 8,5%; OR 1,65; IC 95: 0,78 a 3,49), aneurisma coronario, dinámica temporal de marcadores inflamatorios y troponina, aumento soporte cardiorrespiratorio, otras complicaciones y muerte. Menor necesidad de escalamiento terapéutico en grupos IGIV+corticoides vs sólo IGIV (OR 0.18; IC 95: 0,10 a 0,33).	**Conclusión**: No hay diferencias en medida principal, salvo en subgrupo con criterios OMS a favor de sólo corticoides vs solo IGIV. En variables secundarias tampoco hay evidencia de diferencias entre los 3 tratamientos excepto en menor riesgo de escalamiento terapéutico en IGIV+ corticoides vs IGIV. **Limitaciones**: estudio observacional; análisis ponderado penaliza grupo IGIV; algunas variables de confusión consideradas inicialmente no se introducen en análisis balanceado (ej. Tratamiento en hospital de referencia); proporción de pacientes balanceados en propensity score entre 26,4% y 31,2% en variables primarias; entre 1,2 % y 54,8% en variables secundarias. Pérdidas en todos los grupos de comparación, en algunas variables secundarias hasta del 35%. Adición de otros tratamientos inmunomoduladores durante el curso de la enfermedad. No se presentan recuentos de casos apareados.

Estudio Diseño	Muestra	Tratamientos utilizados	Resultados	Comentarios
Ouldali 2021 [107] **País:** Francia **Diseño:** cohorte retrospectiva Diagnósticos hasta octubre 2020 (seguimiento hasta enero 2021)	**CI**: SIM-PedS con criterios de la OMS (n=111), registro retrospectivo **CE**: no criterios de SIM-PedS (n=32), falta de datos (n=38), ningún tratamiento (n=5)	**GI:** IGIV+metilprednisolona (IG+C; n=34; 32 tras propensity score) **GC:** IGIV (n=72; 64 tras propensity score)	**Medida principal**: fracaso de tratamiento (persistencia de fiebre 2 días después de iniciar tratamiento o recurrencia de la fiebre en los primeros 7 días): 9% IGIV+C vs 51% IGIV (OR 0,25, IC 95: 0,09 a 0,70) **Medidas secundarias**: IGIV+C vs IGIV Necesidad de segunda línea de tratamiento, OR 0,19 (IC 95 0,06 a 0,61) Soporte hemodinámico: 6 vs 23%; OR 0,21 (IC 95 0,06 a 0,76) Disfunción ventricular izquierda: 17 vs 35%; OR 0,20 (IC 95 0,06 a 0,66) Estancia en UCI: diferencia de medianas −2,4 días (IC 95: −4,0 a −0,7).	**Principal conclusión:** la combinación de IGIV + metilprednisolona implica un curso más favorable que con IGIV solo **Limitaciones (sesgos):** medida de efecto de menor importancia que algunas secundarias (posible efecto directo de los corticoides sobre la fiebre), estudio observacional de pequeño tamaño, distintas dosis y vías de aplicación de corticoides, desviación de tratamiento, ajuste por propensity score invierte el riesgo de varias variables (casos con disfunción ventricular IG 2 menos y IG+C 9 casos más)
Son 2021 [110] EEUU (58 hospitales) Cohorte (registro de vigilancia) Marzo-Octubre 2020	**CI:** 0-21 años ingresados con SIM-PedS (criterios CDC) **CE:** tratados sólo con corticoides o con biológicos al inicio. Enfermedad crónica (cardíaca).	**GI:** tratados inicialmente con IGIV+corticoides (n=157) **GC:** tratados con IGIV (n=192) *Comparación ponderada por propensity score y análisis de probabilidad inversa (103 parejas)	**Medida principal: Disfunción cardíaca ≥2º día** (disfunción ventricular izquierda o shock que requiere vasopresores) IGIV+corticoides vs IGIV 18/103 (17%) vs 32/103 (31%) RR 0,56; IC 95: 0,34 a 0,94). **Variables secundarias:** IGIV+corticoides vs IGIV **Disfunción ventricular izquierda:** 8% vs 17% RR 0,46; IC95 0,19 a 1,15 **Shock:** 13% vs 24% RR 0,54; IC95: 0,29 a 1,00 **Escalamiento de tratamiento** (corticoides o biológico): 34% vs 70%; RR 0,49; IC95 0,36 a 0,65 **Fiebre ≥2º día**: 31% vs 40%; RR 0,78; IC95 0,53 a 1,13 *Uso de vasopresores antes de propensity score 73/157 (46%) vs 65/192 (34%); después de ajuste: 42/103 (41%) 45/103 (44%) RR 0,54 (IC 95: 0,29 a 1,00)	**Principal conclusión:** el uso de IGIV+corticoides se asocia a menor riesgo de disfunción cardíaca que las IGIV solas **Limitaciones (sesgos):** el análisis ponderado usado no permite descartar posibles variables de confusión, aunque realizaron análisis de sensibilidad que no afectó a la dirección del efecto. No se compara la opción de sólo corticoides. La variable escalamiento asociando corticoides penaliza al grupo con sólo IGIV.

32

[32] Igs: inmunoglobulinas; RS: revisión sistemática; SIMS: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; VM: ventilación mecánica

Tabla A4.6.3 Tabla Herramienta ROBINS-I aplicada a los estudios. Pacientes pediátricos COVID-19 con y sin con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS) asociado a la infección por SARS-CoV-2

Estudios	Preintervención			Intervención	Postintervención			Riesgo Global
	Factores de confusión (1FC)	Selección de pacientes (2SP)	Clasificación de intervenciones (3CP)	Desviación de intervenciones (4DI)	Datos perdidos (5RP)	Medición de desenlaces (6MR)	Desenlaces reportado (7RI)	
Abrams Y *et al.* 2020[104]	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Serio	Bajo	Bajo	Moderado
Bai K *et al.* 2020[100]	Crítico	Critico	Crítico	Moderado	FI	Serio	Serio	Crítico
Beldhadjer Z *et al.* 2020[103]	Serio	Serio	Serio	Moderado	FI	Serio	Serio	Serio
Chao JY *et al.* 2020[101]	Crítico	Serio	Crítico	Moderado	FI	Serio	Serio	Crítico
García-Salido *et al.* 2020 [105]	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Si	Bajo	Bajo	Moderado
Kaushik A *et al.* 2020[106]	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Serio	Bajo	Bajo	Moderado
McArdle et al. 2021[111]	Moderado	Bajo	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Serio
Ouladi el al. 2021[107]	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Raba AA *et al.* 2020[102]	Crítico	Crítico	Crítico	Moderado	FI	Serio	Serio	Crítico
Son et al. 2021[110]	Serio	Bajo	Bajo	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Serio

33

[33] Estudios no aleatorizados: Herramienta ROBINS-1: *Preintervención*: 1 Factores de confusión (1FC): factores de confusión pre y postintervención, ajustes; 2 Selección de pacientes (2SP): sesgos de selección asociados a la intervención o resultado; *Intervención*: 3 Clasificación de las intervenciones (3CI): definición y clasificación de la intervención previas e independiente del riesgo; *Postintervención*: 4 Desviación de intervenciones (4DI): desviación de intervenciones previstas alta o diferente entre grupos, cointervenciones, ajustes; 5 Resultados perdidos (5RP): exclusión de pacientes con datos perdidos,

5. Prevención

Tabla A5.1.1 Tabla resumen de la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados sobre mascarillas

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Jefferson[24] (Oxford, Centre for EBM, UK) Noviembre 2020 **Revisión Cochrane** RS y MA de ECA y ECA por conglomerados.	9 Ensayos clínicos aleatorizados y aleatorizados por conglomerados. n=3507	**Intervención:** Mascarilla quirúrgica o N95 frente a no mascarilla	**MP** Resultado 1: riesgo de síndrome gripal RR: 0,99 (IC 95: 0,82, a 1,18)	**Conclusión principal:** No se ha encontrado efectividad del uso de las mascarillas en la prevención de infecciones virales respiratorias **Limitaciones y Comentarios:** -Existe un alto riesgo de sesgo en los ensayos, variación en la medición de los resultados y cumplimiento relativamente bajo de las intervenciones durante los estudios. -El 64,5% del peso en el MA se debe a un estudio (Aiello 2012) realizado en población adulta joven. -El 85,8 % del peso de los estudios en el MA valora si la mascarilla protegía a la persona adulta que la usaba. -Tres estudios (13,6 % del peso de los estudios en el MA) incluyen tanto el control de la fuente de infección como la protección, y en ellos participan hogares con niños y adultos.
	6 Ensayos clínicos aleatorizados y aleatorizados por conglomerados. n=3005	**Intervención**: Mascarilla quirúrgica o N95 frente a no mascarilla	**MP** Resultado 2: riesgo de gripe conformada por laboratorio RR: 0,91 (IC 95: 0,66 a 1,26)	**Comentarios**: -Es un subgrupo del anterior. -El 51,6 % del peso se debe a un estudio (Aiello 2012) realizado en población adulta joven. -El 84,4 % del peso de los estudios en el MA valora si la mascarilla protegía a la persona adulta (25,8 % trabajadores sanitarios) que la usaba. -Dos estudios (14,3 % del peso de los estudios en el MA) incluyen tanto el control de la fuente de infección como la protección, y en ellos participan hogares con niños y adultos.

pérdidas diferentes entre grupos; 6 Medición de resultados (6MR): medición de resultados homogénea entre grupos o evaluadores enmascarados; 7 Resultados informados (7RI): múltiples medidas de resultados, múltiples análisis o subgrupos.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Bundgaard H[14] Dinamarca Noviembre 2020 ECA	n=4862 Población estudio: mayores de 18 años	**Intervención**: recomendación de usar mascarilla (quirúrgica) fuera de casa y distancia social frente a recomendación de mantener distancia social sin recomendar mascarilla.	**MP** Riesgo de infección COVID-19 RR: 0,82 (IC 95: 0,55 a 1,22)	**Conclusión principal** No se ha encontrado efectividad del uso de las mascarillas quirúrgicas en la prevención de la COVID-19 **Limitaciones y Comentarios:** No hay constatación del uso de mascarilla. Esta información se recoge por encuesta. -Solo 46% del GI afirma que realizó la intervención de forma estricta. 7% no la realizaron en absoluto. El resto (47%) parcialmente. -21% pérdidas en GI y 17,5 % en el GC. -Solo el 63% GI y 69% GC realizaron el test de Ac preceptivo al inicio. -Un 20 % GI y 19% GC de los que finalizaron el estudio no realizaron la RT-PCR diagnóstica que era una parte de la variable principal. Los propios participantes evaluaron la variable de resultado.
Abaluck, J[15] Bangladesh Enero 2022 Ensayo clínico aleatorizado comunitario	600 aldeas en Bangladesh, que incluían una población de 342.126 adultos.	GI (promoción de mascarillas a nivel comunitario): n = 300 aldeas; en 100 de ellas se recomendaron mascarillas higiénicas y en 200 mascarillas quirúrgicas; n = 178,288 adultos. GC: n = 300 aldeas, n = 163,838 adultos.	MP: 1-uso de mascarilla en público (GI: 42%; GC: 13%. Diferencia porcentual ajustada 0,29 (IC95 0,27 a 0,31). No hubo disminución del distanciamiento físico observado 2- seroprevalencia sintomática (síntomas de COVID-19 informados con presencia de anticuerpos del SARS-CoV-2 en comparación con las aldeas de control). Razón de prevalencias ajustada: 0,907 (IC95: 0,817 a 0,997). El efecto fue mayor en los mayores de 60 años Razón de prevalencias ajustada 0,65 (IC95 0,46 a 0,85). El efecto fue mayor con las mascarillas quirúrgicas frente a las higiénicas	**Conclusión principal**: La intervención aumentó el uso de la mascarilla y disminuyó las infecciones SARS-CoV-2 sintomáticas **Limitaciones y comentarios**: La medida de resultado, la proporción de personas que informaron síntomas y dieron positivo en la prueba de anticuerpos, es un indicador pobre de las infecciones reales por SARS-CoV-2 durante el período de estudio. Además, solo el 40% de los que informaron síntomas de SARS-CoV-2 consintieron en proporcionar una muestra de sangre para la prueba de anticuerpos. Al tratase de un ensayo aleatorizado comunitario no es posible conocer el efecto del uso de mascarillas a nivel individual sino únicamente a nivel comunitario.

MP: medida principal. RS: revisión sistemática. MA: metanálisis. ECA: ensayo clínico aleatorizado. GI: grupo de intervención. GC: grupo control. RR: riesgo relativo

34

[34] MP: medida principal. RS: revisión sistemática. MA: metanálisis. ECA: ensayo clínico aleatorizado. GI: grupo de intervención. GC: grupo control. RR: riesgo relativo

Tabla A5.1.2 Tabla resumen de la evidencia de estudios observacionales sobre mascarillas

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Chu DK[25] (McMaster University, Canadá) Junio 2020 RS y MA de estudios observacionales	29 estudios no ajustados n=10 170	N95 o mascarilla quirúrgica o similar (12-16 capas algodón) vs no mascarilla en ámbito sanitario y no sanitario	**MP** Riesgo de COVID-19, SARS o MERS confirmado o probable (según definición de la OMS) RR: 0,34 (IC 95 % 0,26 a 0,45)	**Conclusión principal:** Las mascarillas podrían producir una disminución importante de la transmisión viral **Limitaciones y comentarios**: Evidencia observacional (casos controles y cohortes) que proporcionan evidencia de baja calidad. Alto riesgo de sesgo Gran parte de los estudios basan la información recogida en cuestionarios a los participantes. El 82% del peso del MA lo constituyen estudios de personal sanitario que había tenido contacto con pacientes hospitalizados por SARS, MERS o COVID-19
Wang Y[17] China 2020 Cohorte retrospectiva	n=121	Uso de mascarilla en familiares convivientes con enfermo COVID-19 positivo	**MP:** Riesgo de contagio de COVID-19 en contactos estrechos OR: 0,21 (IC 95: 0,06 a 0,79) RR: 0.31 (IC 95: 0,13 a 0.74)	**Conclusión principal** Las mascarillas podrían producir una disminución importante de la transmisión del SARS-CoV-2 **Limitaciones y comentarios:** Alto riesgo de sesgo Estudio de cohortes retrospectiva hecha mediante encuesta. Cálculo del RR incluyendo solo las familias en las que todos usaron mascarilla
Hong, Lu Xiao[16] China 2020 Cohorte retrospectiva	n=197	Uso de mascarilla en pacientes COVID-19 positivo presintomáticos	**MP** Riesgo de contagio de COVID-19 en contactos RR: 0,43 (IC 95: 0,20 a 0,92)	**Conclusión principal** Las mascarillas podrían producir una disminución de la transmisión del SARS-CoV-2**:** **Limitaciones y comentarios:** Alto riesgo de sesgo Estudio de cohortes retrospectiva hecha mediante encuesta y revisión de historias clínicas.
Doung-Ngern P[22] Vietnam 2020 Casos y controles	n=1050	1-Uso de mascarilla médica o higiénica en personas asintomáticas durante todo el tiempo de contacto de personas con COVID-19 confirmada 2-Uso de mascarilla higiénica en personas asintomáticas contactos de personas con COVID-19 confirmada	**MP** 1-Riesgo de COVID-19, OR: 0,16 (IC 95: 0,07 a 0,36) **MP** 2-Riesgo de COVID-19 OR:0,78 (IC 95: 0,32 a 1,90)	**Conclusión principal** Las mascarillas podrían producir una disminución de la transmisión del SARS-CoV-2 **Limitaciones y comentarios:** Riesgo de sesgo de selección y clasificación Estudio de cohortes retrospectiva hecha mediante encuesta y revisión de historias clínicas.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Li A[35] EE. UU. 2021 Cohorte retrospectiva	1440 trabajadores sanitarios de un servicio del Kaiser Permanente Southern California que se realizaron una PCR frente a SARS-CoV-2 entre 13 marzo y 3 agosto de 2020	Mascarilla N95 o similar, mascarilla quirúrgica o NO mascarilla	MP: Positividad en el resultado PCR 1-N95 frente a NO mascarilla: OR 0,5; IC 95: 0,28 a 0,90 2-Mascarilla quirúrgica frente a NO mascarilla: OR 0,45; IC95: 0,29 a 0,72 3-N95 frente a Mascarilla quirúrgica: no diferencia significativa	**Conclusión principal**: Los trabajadores que utilizaron mascarilla quirúrgica o N95 tuvieron un riesgo menor de la infección por SARS-CoV-2 **Limitaciones y comentarios**: El 95,8 % de los positivos se contagiaron de COVID-19 sin que se conociera una exposición relacionada con ningún paciente

Tabla A5.2.1 Transmisión vertical

Estudio/ diseño	Muestra	Intervención/exposición comparación	Medidas de resultados	Comentarios
Kotlyar AM[58] USA, Canadá Mayo 2020 RS	**CI**: cohortes, series de casos y casos de embarazadas con test SARS-CoV-2 positivo Que se haya realizado estudio de infección en el recién nacido inmediato al nacer y en las primeras 48 horas 28 mayo	Determinación de infección SARS-CoV-2 en recién nacido. En placenta, líquido amniótico y orina 30 descripciones casos con 48 neonatos 38 estudios de cohortes con 936 neonatos	**MP** RN con RT-PCR SARS-CoV-2: 27/936 Transmisión 3,2% (IC 95% 2,2-4,3) China: 8/397 (2%) Resto de países 19/539 (3,5%)	**Principal conclusión:** Puede haber transmisión vertical en minoría de casos en infección tercer trimestre **Limitaciones (sesgos):** 30 estudios descripción de un caso. Muy pocos registros de orina, líquido amniótico Limitado tercer trimestre Heterogeneidad en la calidad de los estudios incluidos Difícil agregar datos La mayoría de las pruebas se realizaron en embarazadas con síntomas
Dhir SK[59] India Junio 2020 RS	**CI**: embarazo con infección demostrada por RT-PCR Estudios que describan manifestaciones clínicas, gravedad y resultados en neonatos con RT-PCR positiva	Clínica y evolución de recién nacidos de embarazo SARS-CoV-2 positivo Modo de transmisión Presencia en leche materna 45 series de casos 41 descripciones de un caso	**MP** Transmisión RN con infección por SARS-CoV-2: 58/1141 Modo de transmisión Congénita 4: en neonato negativo. Aislada en placenta. Postparto: 41 No determinada:13 Leche materna: 6 estudios No encuentran SARS-CoV-2 RNA en la leche materna	**Principal conclusión:** Bajo riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 en neonatos. Forma adquisición: post parto **Limitaciones (sesgos):** 30% de datos provienen de casos aislados Series casos baja calidad Falta datos para conocer transmisión

Estudio/ diseño	Muestra	Intervención/exposición comparación	Medidas de resultados	Comentarios
Juan J[60] España Mayo 2020 RS	**CI**: embarazada con diagnóstico de COVID-19 y al menos un resultado maternal, perinatal o neonatal. Bases de datos: PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, China National, Knowledge Infrastructure Database, Wan Fang Data Hasta 30 abril 2020	Síntomas más frecuentes en embarazada Transmisión al recién nacido 24 estudios con 324 participantes 9 series de casos: 295 15 descripción de casos	**MP:** RT-PCR en faringe de recién nacido 155/324 Positiva 3/155 (realizada a las 24 h de vida)	**Principal conclusión:** Bajo riesgo de transmisión en neonatos **Limitaciones (sesgos)** Estudios de casos de baja calidad
Ashraf MA[61] Irán Abril 2020 RS	**CI**: artículos sobres series de casos o estudios longitudinales con extracción de RT-PCR en diferentes momentos y de diferentes muestras, con datos individuales. Se aplica QUADAS-2 modificado a cada estudio. **CE**: estudios de menos de 5 participantes, de desarrollo de la técnica RT-PCR, otras revisiones sistemáticas, no referidos a SARS-CoV-2, sin registro de fechas.	Descripción de parto y recién nacido de embarazadas COVID-19 19 positivo. 21 artículos con 90 embarazos y 92 recién nacidos	**MP** Transmisión vertical: 86/90 prueba realizada 82/86 negativos 4/86 positivos	**Principal conclusión:** No transmisión vertical
Akhtar H[62] UK Julio 2020 RS	**CI**: estudios de embarazadas con COVID-19 Bases de datos: PubMed, Scopus, Medline, Cochrane database, Google Scholar. Hasta julio 2020	Enfermedad materna, afectación del recién nacido, transmisión vertical 22 estudios con 156 embarazos y 108 recién nacidos	**MP:** Transmisión vertical. Análisis placenta 11, 3 positivas SARS-CoV-2 No signos clínicos de transmisión vertical	**Principal conclusión:** No se encuentra transmisión vertical **Limitaciones (sesgos):** No diferencia entre mujeres enfermas o mujeres COVID-19+ asintomáticas Varios estudios de un caso
Verma S[63] Estados Unidos Octubre 2020 Estudio de cohortes multicéntrico observacional descriptivo	**CI**: madres SARS-CoV-2 positivas y recién nacidos	Características maternas y del recién nacido en madres SARS-CoV-2 positivas Comparación entre madres sintomáticas y asintomáticas	**MP**: RT-PCR SARS-CoV-2: 0/140 primeras 24 horas 1/87 en el 2-3 día Medidas preventivas: 98 (66%) separación inmediata de la madre 39 (26%) en la misma habitación a 2 m. 11(7%): contacto directo, con lavado de manos, mascarilla y guantes.	**Principal conclusión:** Transmisión vertical a los recién nacidos poco probable

Estudio/ diseño	Muestra	Intervención/exposición comparación	Medidas de resultados	Comentarios
Dubey P[64] Estados Unidos Julio 2020 RS y metanálisis	**CI**: embarazadas con COVID-19 Bases de datos: PubMed, artículos en inglés o chino Hasta 8 julio 2020	Características maternas y neonatales en madres SARS-CoV-2 positivas. 61 estudios: 790 madres/548 recién nacidos 34 series e casos: 745/505 27 descripciones de un caso: 45/43	**MP:** Infección neonato 10/505 cohortes 6/43 casos	**Principal conclusión:** No parece transmisión vertical. **Limitaciones (sesgos):** Series de casos y artículos de un caso La mitad realizados en China, dificultad en generalizar No análisis de placenta, líquido amniótico, no serología
Matar R[65] Estados Unidos Abril 2020 RS y metanálisis	**CI**: embarazadas con infección confirmada con RT-PCR Bases de datos: Ovid Medline, Epub ahead of print, non indexed citations, Embase, Cochrane Central register or controlled trials, Scopus 1 diciembre 2019 a 30 abril 2020	Descripción de resultados maternos y neonatales 24 estudios (136 embarazadas)	**MP**: Recién nacidos positivos 2/94 Wang *et al.* :1 a las 36 horas Yu *et al.*: 1 de 22 al segundo día Estudio de cordón y líquido amniótico negativo Medidas preventivas. Todos los estudios: separación y no contacto madre hijo al nacer	**Principal conclusión:** No transmisión vertical **Limitaciones (sesgos)** Estudios de baja calidad La mayoría de China
Petirosso E[68] Australia Junio 2020 RS	**CI**: Estudios de embarazadas SARS-CoV-2 positivo Búsqueda Medline, Embase, Who COVID-19 research database, Cochrane COVID-19 Fechas. 18 abril a 30 junio 2020	Descripción de resultados maternos y neonatales 60 artículos 1297 embarazadas positivas 19 neonatos SARS CoV-2 positivos	**MP:** Trasmisión vertical. RT-PCR al recién nacido entre 24 horas y 7 días. Recién nacidos positivos 19/655 3 febriles 15 asintomáticos Análisis placenta: 4 positivos Cordón: 1 positivo RT-PCR neonatal negativo Leche materna: 45 muestras : negativos Lactancia con mascarilla y lavado de manos en 4 estudios	**Principal conclusión:** Posible transmisión vertical Aunque no claro si la infección se produjo intraútero, intraparto o postparto **Limitaciones (sesgos):** Gran heterogeneidad entre estudios (series de casos, cohortes o cribado universal) No posible metanálisis

Estudio/ diseño	Muestra	Intervención/exposición comparación	Medidas de resultados	Comentarios
Marín Gabriel MA[66] España Julio 2020 Descriptivo multicéntrico	CI: embarazadas en 3er trimestre con COVID-19 parto reciente Recién nacido con prueba para COVID-19 13 marzo-29 marzo	Características clínicas de madres COVID-19 Transmisión vertical Seguimiento del RN hasta el mes de vida Registros médicos de 42 mujeres en 16 hospitales españoles	**MP**: RT-PCR en 37/42 casos (88,1%) Re-test 26 de 42 (42-48 horas) 3 RN positivos al nacer. En retest negativos	**Principal conclusión:** No evidencia de transmisión vertical de madre a hijo **Limitaciones (sesgos):** Pequeña muestra. Variabilidad en la toma de muestras. No muestras de líquido amniótico, planeta y cordón.

35

[35] MP: medida principal. RS: revisión sistemática. MA: metanálisis. ECA: ensayo clínico aleatorizado. GI: grupo de intervención. GC: grupo control. RR: riesgo relativo

Tabla A5.2.2 Medidas preventivas infección perinatal

Estudio/ diseño	Muestra	Intervención/exposición comparación	Medidas de resultado	Comentarios
Salvatore ChM[82] Nueva York, Estados Unidos Octubre 2020 Estudio cohorte observacional	**CI**: Neonatos hijos de madres positivas SARS-coV-2 en el parto Nacidos entre 22 marzo-27 mayo	Seguimiento de los recién nacidos a la 1 y 2 semanas de vida con RT-PCR 1 mes seguimiento clínico telemedicina	**MP**. De 1481 partos, 116 (8%) de las madres: positivas SARS-CoV-2 Recién nacidos positivos 24 h: 0/120 Compartieron habitación con madre 68 (83%) Seguimiento 5-7 días: 82 (68%) Amamantado 64 (78 %) RT-PCR repetida: 79/82 (96%): negativa 72 (88%) a los 14 días: negativa Al mes 53 (65%) fueron seguidos por telemedicina. No RT-PCR. Asintomáticos. En todos se permitió dormir con la madre en una cuna 1,83 m separada salvo amamantar. Podían amamantar con lavado de manos, mascarilla todo el tiempo y alado de pecho	**Principal conclusión:** No transmisión vertical No transmisión a los 7,14, 30 días. La transmisión perinatal es poco probable si se utiliza higiene correctas Permitiendo a los neonatos dormir con la madre y amamantar Son procesos seguros Manteniendo: lavado de manos, mascarilla, distancia en la habitación **Limitaciones (sesgos):** No analiza otros fluidos Perdidas en el seguimiento
Walker KF[72] (UK, Canadá, Irlanda, Australia) 22 julio 2020 RS	**CI**: casos o series de casos con embarazadas con COVID-19 con descripción de los resultados neonatales Búsqueda en MEDLINE, Embase, Maternity and Infant Care Database Búsqueda 8 abril a 5 junio 2020	Infección del recién nacido en relación a tipo de parto, alimentación, tipo de aojamiento (con la madre o aislado) Se incluyen 49 estudios de China, USA, Europa, Honduras, Corea, Australia, Perú, Canadá, UK, Irán. 666 neonatos	**MP**: Positivo postnatal: 28/666 (4%) Parto vaginal 8/292 (2,7%) Cesárea 20/374 (5,3%) Alimentación: 148 LM, 56 formula, 5 leche extraída, 460 ND Lactancia materna 7/148 positivos (4,7%) Alimentación fórmula 3/56 (5,3%) Positivos según aislamiento: Alojados con su madre 4/107 (3,7%) Separación de la madre 6/46 (13%)	**Principal conclusión:** Infección neonatal es infrecuente, rara sintomática, y no mayor si vaginal, amamantado o esta con la madre **Limitaciones** Escasos registros del tipo de alimentación y de alojamiento De los 28 casos de infección dudan de si el método de obtención de la muestra fue adecuado y eran positivos reales o falsos positivos.

Tabla A5.2.3 Lactancia materna

Estudio/ diseño	Muestras	Intervención/exposición comparación	Medidas de resultados	Comentarios
Centeno-Tablante E[77] Julio 2020 Suiza/NY Diseño Revisión sistemática	**CI**: mujeres embarazadas o lactando con infección SARS-CoV-2 sospecha, probable o confirmada Hijos (0-24 meses) con sospecha o confirmada infección por SARS-CoV-2 Búsqueda: MEDLINE (PubMed) WHO COVID-19, Cochrane Library, Web of Science Embase. WHO international Clinical Trials Registry platform (ICTRP) 7 julio 2020	Conocer la transmisión SARS-CoV-2 por leche materna y lactancia o gotas por contacto. Lactante con sospecha, probable o confirmada infección por SARS-CoV-2 en 30 días de lactancia materna o con leche recogida de mujer con COVID-19 Resultado secundario: Presencia de SARS-CoV-2 RNA en leche materna efectos adversos lactante, mortalidad o morbilidad neonatal 340 artículos 37 con 77 madres amamantando analizan muestras de leche materna 28 casos 9 series de casos 303 sin estudio de leche	**MP** 19/77 niños COVID-19 positivos (RT-PCR) 14 neonatos y 5 niños 28 días Negativo: 58/77 Muestras analizadas 9/68 muestras positivas para SARS-CoV-2 RNA De los niño expuestos 4 positivos y 2 negativos	**Principal conclusión** En la actualidad no hay evidencia de que se trasmita el SARS-CoV-2 a través de la leche materna **Limitaciones (sesgos)** Poca información de piel con piel, contacto materno. Sesgo de publicación
Marín Gabriel MA[78] 2020 Madrid España Estudio Observacional prospectivo	**CI:** Muestras de calostro de mujeres positivas SARS-CoV-2 al nacer	Recogida de muestras de calostro por extracción manual en las primeras horas postparto La extracción con medidas higiénicas apropiadas (mascarilla, lavado de manos y pecho)	**MP:** 7 madres COVID-19 Una sintomática No se identificó SARS-CoV-2 en ninguna de las muestras	**Principal conclusión** No se aisló virus en calostro

Tabla A5.3.1 Colegios

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Banholzer[84] Abril 20 Suiza Estudio descriptivo transversal	Analiza los casos documentados procedentes de 20 países (1,6 millones de casos), miden el número de casos nuevos por día y los relaciona con las medidas no farmacológicas (MNF) preventivas implantadas en cada país.	Las MNF estudiadas son -Suspensión de eventos masivos -Suspensión de actividades sociales (bares, gimnasios) -Cierre de fronteras -Cierre de trabajos no esenciales -Cierre de colegios -Confinamiento domiciliario	**Resultados principales (en porcentaje de disminución de casos con IC del 95%)** Suspensión de eventos masivos: 36% (IC 95 de 20% a 48%) Suspensión de actividades sociales: (bares, gimnasios) 34% (IC 95 de 21% a 45%) Cierre de fronteras: 31% (IC 95 de 17% a 42%) Cierre de trabajos no esenciales: 31% (IC 95 de 16% a 44%) **Cierre de colegios 8% (IC 95 de 0% a 23%)** Confinamiento domiciliario 5% (IC 95 de 0% a 14%)	**Principal conclusión:** El cierre de los colegios tiene un efecto limitado sobre el número de casos nuevos diario **Limitaciones** -Sesgo de información -Se asume un modelo teórico por el cual las MNF son las únicas responsables de las modificaciones en el número de casos Se asume que los efectos de las MNF son siempre los mismos en todos los países en los que se aplican
Zhang J[87] Junio 20 Wuhan y Shangai (China) Observacional y modelo matemático	Modelo de transmisión del COVID-19 prospectivo basado en los datos obtenidos a partir de los resultados de una encuesta en Wuhan y Shangai Estudian los contactos y la dinámica de la transmisión antes y durante la epidemia y agrupan los datos por edad	Partiendo de esos datos obtienen unas dinámicas de transmisión que luego modifican según los cambios relacionados con las medidas de distanciamiento social (DS)y el cierre de colegios (CC) para calcular el impacto de estas medidas sobre la tasa de ataque de la enfermedad	**Resultado principal** Las medidas de DS por sí solas (tal y como se hicieron en China) son capaces de controlar la epidemia: un año después de empezar el brote, para cualquier valor de Ro entre 1,5 y 4, la tasa de ataque estaría siempre por debajo de 1 El CC provocaría una disminución de la R_0 entre 1,5 a 1,2 (según el patrón de cierre que se aplique) y podría disminuir la tasa de ataque entre un 40-60% pero no sería capaz de interrumpir la transmisión de la enfermedad.	**Principal conclusión:** El CC es una medida eficaz para disminuir la transmisión del virus, pero no tan efectiva como las medidas globales de distanciamiento social **Limitaciones o sesgos**: Es un modelo teórico prospectivo que se basa en suposiciones. Los datos sobre los que se basan están obtenidos mediante encuestas a los casos sobre sus contactos y algunas de ellas son además retrospectivas

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Abdollahi[88] Julio 20 Canadá Modelo de simulación en distintos escenarios	Simula la transmisión de la COVID-19 entre diferentes edades y en distintos escenarios basándose en los datos obtenidos del comportamiento de la epidemia en Ontario.	Compara el efecto del CC prolongado de 3 a 16 semanas sobre la tasa global de ataque y sobre los ingresos en UCI sin autoaislamiento de los casos sintomáticos leves con el efecto del mismo CC, asociado a autoaislamiento de los casos leves en distintas proporciones (10,20 o 50%)	**Resultados principales** El CC durante 16 semanas, sin autoaislamiento de sintomáticos leves, disminuye **la tasa global de ataque** en un 8% (Rango intercuartílico RIC: **7,2 a 9,1%)** y el número total de ingresos en UCI en un 4,6 % (RIC de **3,3 a 5,8%)** El CC durante 16 semanas, con autoaislamiento de un 50% de los sintomáticos leves, disminuye **la tasa global de ataque** entre un **23,8 y un 25,7%** y el número total de ingresos en UCI entre un **29,7 y un 32,5%**	**Principal conclusión** Aunque el CC asociado a otras medidas de distanciamiento social pueden disminuir la transmisión de la COVID-19 y la presión sobre las UCI, el efecto es mucho menor que el de otras medidas como el autoaislamiento de los casos leves **Limitaciones** Es un modelo teórico basado en estimaciones precoces sobre el comportamiento de la epidemia que pueden no ser ciertas. No se han tenido en cuenta el efecto de las otras medidas de distanciamiento social
Auger KA[85] Julio 20 USA Estudio Observacional de base poblacional: Análisis de series temporales interrumpidas	Es un análisis de series temporales interrumpidas para comprobar las diferencias entre las escuelas que cerraron y las que permanecieron abiertas y el número de casos y muertes dependiendo de que en momento cerraron las escuelas en cada estado. La muestra son cada uno de los 50 estados de USA donde se cerraron los colegios y se hizo un seguimiento de casos y muertes durante las 6 semanas siguientes al CC	E: cierre de los colegios (CC) Mide la incidencia acumulada de COVID-19/ 100.000 habs. (IA) en cada estado en el momento del CC Clasificando dicha IA en cuartiles	**Resultado Principal:** El CC disminuye la incidencia acumulada de COVID-19/10^6 habs. (IA) en un **62% (IC 95 de 49 a 71%)** y la mortalidad (M) por COVID-19/10^6 habs. en un **58% (IC 95 de 46 a 68%)** El CC efectuado cuando la IA de casos COVID-19 en el estado está en el cuartil menor comparado con hacerlo cuando la IA está en el cuartil mayor supone una disminución de **128,7 casos nuevos/ 10^6 habs. en 26 días y 1,5 muertes menos por cada 10^6 habs. en 16 días.**	**Principal conclusión:** El CC se asocia temporalmente a una disminución de la incidencia y mortalidad de COVID-19, que los estados que cerraron antes tenían la mayor reducción relativa. **Limitaciones** El CC se asoció a muchas otras medidas de distanciamiento social y de prevención (higiene de manos) que son difíciles de aislar del efecto del CC. Variabilidad en el número de test y su fiabilidad hechos en cada estado (de donde se obtienen los datos de IA)

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Iwata K[86] Julio 20 Japón, Análisis de series temporales	Analiza el CC en Japón en marzo 20 (se cierran los colegios de niños de 6 a 18 años únicamente) mediante un análisis de series temporales con el método Bayesiano	Basándose en los datos evolución del brote en Japón desde el primer caso hasta el 31 de marzo Asumen que el CC inicia su efecto 9 días después de llevarse a cabo (5 días de período de incubación y 4 desde el inicio de síntomas hasta que se hace el test diagnóstico) Miden la variación en el número de casos nuevos (incluyendo asintomáticos) durante los primeros 31 días de CC	**Resultados principales** Siendo α el coeficiente que mide la disminución diaria de casos nuevos de COVID-19, y definiendo que para que una intervención sea eficaz α debe ser negativa, tras el CC **α = 0,08 (IC 95 de -0,36 a 0,65)** considerando que el efecto empieza a los 9 días del CC Hacen estudios de sensibilidad modificando la fecha teórica del inicio del efecto del CC Si el efecto empieza a los 7 días: α = -0,07 (IC95 de -0,49 a 0,30) Si el efecto empieza a los 16 días: α = 0,20 (IC 95 de -0,24 a 0,78)	**Principal conclusión:** El CC no parece disminuir la incidencia de la COVID-19 **Limitaciones** Se basa en modelos teóricos y valores estimados que podrían no ser exactos Los intervalos de confianza son muy amplios (imprecisión) El CC de Japón fue de 6 a 18 años y no es por tanto generalizable a otros modelos de CC
Kurita J[89] Agosto 20 Japón Modelo matemático	Utilizan modelo teórico de casos susceptibles-infectados-recuperados y lo aplican a tres grupos de edad (menores o iguales a 20 años, entre 20 y 60 años y mayores de 60) Utilizan los datos del brote en Japón para asumir las bases del modelo	Período de incubación obtenido empíricamente, igual para los tres grupos de edad= 6,74 días Tasa de reproducción global antes de ninguna intervención R_0= 2,56 (IC 95 de 2,51 a 2,96) Asumen un porcentaje de niños protegidos previamente de 0,4 (IC95 de 0,2 a 0,7) Estudian el efecto del CC y de la cancelación de eventos sociales	**Resultados principales** El CC produjo una disminución **de 0,4 (IC 95 de 0,2 a 0,7)** La cancelación de eventos sociales (CES) produjo una disminución de 0,5 (IC 95 de 0,2 a 0,7) Siendo los R_0 resultantes por grupos de edad: R_e grupo $\leq$ 20 años= 1,75 R_e grupo 20-60 años= 1,84 R_e grupo $\geq$60 años=2,19	**Principal conclusión:** El CC y la CES provocan una disminución de la transmisión del virus, pero insuficiente para contener la pandemia **Limitaciones** Se basa en modelos teóricos y valores estimados que podrían no ser exactos
European Centre for Disease Prevention and Control[93] 2021 Europa y Reino Unido	Revisión narrativa de reportes en países europeos y Reino Unido. Entorno: preescolar y escolar.	Por un lado, se analizó la transmisión de niños a niños, niños a adultos, y adultos a niños en escuelas que abrieron. Por otro lado, se analizó las consecuencias de abrir escuelas (o mantenerlas abiertas), midiendo la tasa o el número de casos.	Se observaron brotes limitados en los 15 países que contestaron, que fueron considerados eventos excepcionales. La transmisión de niños a niños, niños a adultos, y adultos a niños fue poco frecuente. El reporte sugiere que existe evidencia limitada de que las escuelas conducen/impulsan la transmisión de COVID-19 en la comunidad. Más bien, los estudios sugieren que la transmisión alta presente en la comunidad se importa o se refleja hacia las escuelas.	**Conclusión principal:** En los países donde se reabrieron las escuelas no se observó un incremento en casos en general. En prácticamente todos los países se implementaron otras medidas de prevención que hacen difícil conocer el verdadero impacto de la apertura o cierre de las escuelas.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Yoon Y[92] Corea del Sur Agosto 20 Estudio de prevalencia	Entorno: escuelas de todos los grados. Estudia el porcentaje de casos en menores de 20 años antes y después de la apertura de los colegios de cualquier grado Utilizan datos del gobierno coreano Las escuelas se abrieron de manera progresiva (se fueron abriendo del 20/5 al 8/6 por grupos de edad, semanalmente) Se utilizaron todas las medidas de distanciamiento social, mascarillas, etc.	Casos pediátricos de COVID-19 antes y después de la reapertura de las escuelas. I: Reapertura de las escuelas C: Escuelas cerradas Miden porcentaje de casos pediátricos sobre el total de casos de la población Estudian también el origen de los casos diagnosticados tras la apertura de colegios y la transmisión intraescolar	**Resultados**: La proporción de casos pediátricos se mantuvo constante, aproximadamente 7% de los casos nacionales, antes y después de la apertura de las escuelas. Porcentaje de casos pediátricos antes de la reapertura de colegios: **779/ 11122: 7 %** Porcentaje de casos pediátricos tras 52 días del inicio de la reapertura (35 días de reapertura completa) **954/ 13373: 7,1%** De 45 casos confirmados en 40 centros escolares en los que se estudió el origen del caso y la transmisión intraescolar tenían origen conocido el **71%** y de estos el **55,6%** era intrafamiliar (el **80%** en niños de 4-5 años, el **79%** en 6-12 años, el **62%** en 13-15 años y **7,7%** en 16-18 años) Se estudiaron **10903** contactos intraescolares (alumnos y trabajadores) de esos 45 casos y se encontraron **2** casos positivos	**Conclusión principal:** la reapertura de las escuelas no incrementó la proporción de los casos pediátricos. **Limitaciones:** Se implementaron otras medidas de prevención que hacen difícil conocer el verdadero impacto de la apertura o cierre de las escuelas. Es un estudio observacional, con lo cual se supone que la calidad es baja, aunque los autores de la revisión sistemática en la que está incluida dicen que es moderada sin especificar el por qué

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Stage HB[90] Alemania, Dinamarca, Noruega, Suecia. Junio 20 Estudio de cohortes	Entorno comunitario y de escuelas desde preescolar hasta secundaria. Mide **número de hospitalizaciones** en Dinamarca y Noruega (en este país cuando los datos eran demasiado escasos se utilizó número de casos nuevos diarios diagnosticados) y número de casos nuevos diagnosticados/día en Alemania y Suecia Para calcular el efecto del CC comparan los datos reales (en número de hospitalizaciones o nuevos casos diarios) con los datos teóricos obtenidos a partir de un modelo matemático en situación de “no intervención”	Antes/después de cierre/reapertura. Estos datos se miden antes del cierre de colegios, después del CC y tras la reapertura de los mismos. Las fechas y características de los CC no son iguales en todos los países	**Resultados principales:** Los resultados están expresados en tasas de crecimiento pre-intervención, tasa según modelo matemático post-intervención, y tasa observada post-intervención, en cada comunidad analizada. Reportan también la reducción relativa de dicha tasa observada en comparación a la pre-intervención.	**Conclusiones principales:** Cerrar escuelas coincidió con una reducción de la tasa de crecimiento de casos de COVID-19 y de hospitalizaciones, comparado con no intervención. La reapertura de escuelas con estudiantes de menor edad no resultó en un incremento significativo en la tasa de casos de COVID-19. En países con baja transmisión comunitaria de COVID-19, el regreso a clases no parece incrementar transmisión. El regreso a clases de estudiantes mayores en país de alta transmisión comunitaria parece aumentar la transmisión entre estudiantes, pero no entre los trabajadores **Limitaciones** El cierre de escuelas coincidió con la implementación de otras medidas (restricción de viajes, distanciamiento, prohibición de reuniones). Los resultados se basan en la comparación con un modelo teórico no comprobado

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
PHAS[91] Finlandia y Suecia Estudio de prevalencia	Estudio comparativo de las prevalencias de COVID-19 pediátrico en Finlandia y Suecia. Niños de 1-19 años	Miden el porcentaje de casos diagnosticados en menores de 20 años en hasta el 14 de junio en Finlandia y Suecia y los comparan basándose en las diferentes políticas de apertura de escuelas en ambos. Finlandia: Cierre de todas las escuelas (con alguna excepción en casos de escuelas primarias) de la semana 12 a la 20 Suecia: Guarderías y Escuelas primarias abiertas. Escuelas secundarias cerradas de la semana 12 a 22 Casos semanales después de reabrir escuelas (esto lo miden, pero sin datos exactos y dicen sólo- mostrando una gráfica- que no hubo diferencias) Riesgo de contagio de maestros en comparación a otras profesiones.	**Resultados: (datos a 14/7/20)** Finlandia (Incidencia acumulada poblacional: 129/10^6): número total de casos pediátricos: **584 (8,2%)** Suecia (Incidencia acumulada poblacional: 508/10^6): número total de casos pediátricos: **1124 (2,1%)** En Finlandia, el cierre y la reapertura de las escuelas primarias no impactaron el número de casos reportados. En Suecia, no se encontró un aumento de riesgo de infección en trabajadores de guarderías o escuelas. Al comparar con otras profesiones, los maestros de escuelas no tuvieron más riesgo de adquirir COVID--19: Maestros de guarderías comparados con otras profesiones, **RR: 0.9 (IC95 de 0.7 a 1.1)** Maestros de primaria, comparados con otras profesiones RR: **1.1 (IC95 de 0.9 a 1.3)** Maestros de secundaria, comparados con otras profesiones, **RR: 0.7 (IC95 de 0.5 a 1.0)**	**Conclusión principal:** El cierre de las escuelas primarias y guarderías llevado a cabo en Finlandia respecto al no cierre de Suecia no tuvo impacto en el porcentaje de casos de COVID-19 en menores de 20 años. No se observó aumento en el número de casos o en el riesgo de los maestros de adquirir la infección después de abrir las escuelas.
Willeit[96] Enero 21 Austria E. Observacional	Colegios de primaria	Estudia los casos en 2 momentos de la epidemia con distintos niveles de incidencia acumulada	**Resultado principal:** Cuando la IA es de **75 casos /10^6**, la prevalencia en colegios es **0.39%** Cuando la IA es de **419 casos/10^6**, la prevalencia en colegios es **1.42%** En el modelo ajustado por IA: cuando la IA se duplica, la aparición de un único caso en el colegio tiene una **OR: 1,66, IC95 de 1,38 a 1,99** En ajuste por nivel socioeconómico entre nivel alto o muy alto y bajo o moderado la aparición de un caso tiene una **OR: 2,05, IC95 de 1,23 a 3,43** **No se encuentran diferencias en las OR ajustadas por curso escolar, densidad de población, número de estudiantes por clase, profesores frente a estudiantes, ni sexo ni edad de ambos**	**Calidad** alta. Relaciona la prevalencia de COVID-19 en colegios con la IA poblacional, el nivel socioeconómico y otros datos demográficos

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Children's Task and Finish Group Diciembre 2020 Inglaterra	Colegios de primaria y secundaria. Estudian 6253 alumnos y 4841 profesores o personal de 42 escuelas primarias y 63 secundarias	Estudian prevalencia puntual de infección activa entre colegios de zona de alta o baja incidencia de la epidemia En Primaria la mayoría de los colegios excluyen sintomáticos o contactos conocidos, el personal docente y de apoyo utiliza medidas de distanciamiento e higiene, pero menos del 10% de los colegios exigen mascarilla o distanciamiento en los alumnos En Secundaria la mayoría de los colegios exigen mascarilla para estudiantes (sólo en zonas comunes) y personal, medidas de higiene y grupos "burbuja entre los estudiantes". Menos del 10% de los colegios mantienen grupo burbuja entre profesor y clase o exigen mascarilla a los alumnos en clase	En zonas de alta incidencia, el porcentaje de positivos • Estudiantes de primaria**: 1.18% CI95 de 0.71 a 1.83** • Personal de primaria: **1.13% CI95 de 0.49 a 2.22** • Estudiantes de secundaria: **1.73% CI95 de 1.17 a 2.43** • Personal de secundaria: **1.62% CI95 de 1.12 a 2.27** En zonas de baja incidencia , el porcentaje de positivos • Estudiantes de primaria **0%** • Personal de primaria : **0%** • Estudiantes de secundaria: **1.12%, CI95 de 0.62 a 1.90** • Personal de secundaria: **1.18% CI95 de 0.61 a 2.05**	**Calidad** moderada No revisión por pares Relación entre la IA poblacional y el porcentaje de positivos en los colegios
Gandini S[97] Enero 2020 Italia E. de prevalencia	Guarderías y colegios de todos los niveles educativos Desde el 12 de septiembre al 7 de noviembre de 2020,	Asistencia a colegios La mayoría toma medidas recomendadas de distanciamiento social, higiene y uso de mascarilla en profesores y alumnos de secundaria y para todos los alumnos en las zonas comunes	La incidencia y la positividad fueron menores entre los estudiantes de primaria y secundaria; en comparación con la población general; La incidencia fue mayor en estudiantes de secundaria en 3 de 19 regiones. La incidencia en los maestros no fue diferente de otras ocupaciones después de ajustar por edad. Porcentaje de positividad para casos activos • Guarderías: **0.21% (niños) y 2.35% (profesores)** • Primaria: **0.35% (alumnos) y 1.83% (profesores)** • Secundaria: **0.45% (alumnos) y 1.60% (profesores)** Transmisión entre profesores **(38%) fue más frecuente que de alumno a profesor (11%) (p=0.007)** Se encontraron brotes (más de 2 casos en 1 semana) **en el 5-7 % de colegios con 1 caso** El aumento en los valores de **R** no se asoció con la fecha de reapertura escalonada de los colegios. Los cierres de escuelas en dos regiones no redujeron **R**	**Calidad** alta Pendiente de publicación

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Ludvigsson JF[103] Enero 21 Suecia E. de prevalencia	Profesores de colegios de Suecia Desde marzo hasta junio 2020 Sólo estaban abierta escuelas primarias no mascarilla obligatoria	Riesgo de ingresos en UCI de los profesores comparados con otras profesiones (excluyendo sanitarios)	En comparación con otras ocupaciones (excluyendo sanitarios), el riesgo de admisión en la UCI por COVID-19 (ajustado por edad), fue menor para profesores de preescolares **(RR: 1,10, IC del 95% = 0,49, 2,49)** y maestros de escuela primaria **(RR: 0,43, IC del 95% = 0,28, 0,68)**	**Calidad** moderada
Harris D[100] Enero 21 EEUU E. Observacional longitudinal	Varios estados americanos	Comparación las hospitalizaciones entre las 10 semanas previas a la reapertura de los colegios con las primeras 6 semanas de apertura	La reapertura de los colegios (enseñanza presencial o mixta) no produjo un aumento en el número de hospitalizaciones. Al estratificar por nivel inicial de hospitalización, los resultados no fueron concluyentes en las zonas con la tasa mayores de 44 hospitalizaciones/ 10^6 por semana. Por lo tanto, la reapertura de las escuelas puede tener un impacto a este nivel debido a las tasas más altas de transmisión comunitaria.	**Calidad** moderada No revisado por pares
Peaper D[102] Diciembre 2020 EEUU E. Descriptivo longitudinal	Datos de todos los test hechos por un único seguro de salud, entre marzo y septiembre 2020 a menores de 18 años en varios estados de EEUU	Se recogieron datos de resultados de test, hospitalizaciones, y tendencia en el tiempo de los porcentajes de positivos	El porcentaje de positivos en la población, no aumentó con la reapertura de la escuela (tendencia: 0.02% por semana; IC95 de –0.06% a 0.09%) en general o por grupo de edad. Los ciclos superiores (de 15 a 18 años) y la escuela secundaria (de 11 a 4 años) tuvieron consistentemente una tasa más alta que los niños <2, 2-5 y 6-10.	**Calidad** moderada Pendiente de publicación
Miron O[101] Diciembre 2020 EEUU Cohorte	Colegios de primaria y secundaria de Florida	Compara la incidencia en diferentes regiones antes y después de la reapertura de las clases. Agrupa los resultados según las clases se reiniciaran de forma presencial o en remoto	En las zonas con clases presenciales, la incidencia aumentó diariamente una vez que las escuelas volvieron a abrir. **En las escuelas primarias** el día 4, la incidencia fue de $11/10^6$ (IC95: 9,9 a 12) y aumentó a $12,8/10^6$ (IC95: 11,7 a 13,9), **1,2 veces** el día 20. No se observó ninguna tendencia en las zonas en las que no se abrieron los colegios **Entre las escuelas secundarias** con clases presenciales, la incidencia también aumentó diariamente una vez que las escuelas reabrieron. El día 1, la incidencia fue de 16,1 (IC95: 14,4 a 17,9) y el día 20, aumentó a 20,5 (IC95: 18,5 a 22,5), **1,3 veces**. No se observó ninguna tendencia en las zonas que no volvieron a abrir.	**Calidad** moderada. Los autores señalan que en las zonas que mantuvieron clases online también tenían medidas como mascarillas obligatorias, límites en las reuniones públicas, mejor nivel socioeconómicas y partían en general de niveles menores de incidencia de la COVID-19, que pueden confundir los resultados.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
NCIRS[98] Octubre 2020 Australia E. observacional	Desde julio hasta septiembre **39 individuos (32 estudiantes y 7 miembros del personal)** de 34 centros educativos (28 escuelas y 6 guarderías) que fueron confirmados como casos primarios de COVID-19 (adquiridos en la comunidad) y que tuvieron la oportunidad de transmitir el virus a otras personas en su escuela o entorno de cuidado infantil.	Estudian los casos secundarios, la aparición de brotes	Se identificaron 3.824 personas (3.439 estudiantes y 385 miembros del personal) como contactos cercanos de los casos primarios. Se produjeron **33 casos secundarios** (28 estudiantes y 5 miembros del personal) en 10 centros educativos (5 escuelas secundarias, 3 escuelas primarias, 2 centros de cuidado infantil). • Se identificaron brotes en cuatro escuelas secundarias. La tasa de ataques secundarios en las escuelas secundarias fue del 1,1%. • No hubo brotes en las escuelas primarias. • Hubo un brote en una guardería La **tasa de transmisión secundaria general fue del 0,9%** (33 / 3.641) para todos los entornos: 1,1% en las escuelas secundarias, 0,4% en las escuelas primarias y 0,7% en las guarderías. La tasa más alta de transmisión en las escuelas primarias y en guarderías se registró entre los adultos, con un 6,6%.	**Calidad** moderada No revisado por pares Estudia transmisión intraescolar
Larosa E[99] Diciembre 2020 Italia E. Observacional	Preescolar, primaria y secundaria Desde el 1 de septiembre hasta el 15 de octubre de 2020 **994** estudiantes **y 204** profesores fueron evaluados por ser contactos de COVID-19	Después de la reapertura de las escuelas, tras la identificación **de 48 casos primarios (43 estudiantes, 5 profesores)** en 41 clases en 36 escuelas diferentes, se estudian los contactos	Se identificaron 38 casos secundarios (**tasa de ataque del 3,82%**) entre los estudiantes de 1 escuela primaria, 2 escuelas intermedias y 6 escuelas secundarias. La tasa de ataque fue mayor en las escuelas secundarias y secundarias (6,6%) que en las escuelas primarias (0,38%). No hubo casos secundarios en preescolares ni entre profesores. La mayoría de las rutas de transmisión parecen haber sido de un familiar infectado o de un contacto cercano. Solo una escuela intermedia parece haber tenido transmisión dentro de la escuela, y los casos índice fueron posiblemente, maestros.	**Calidad** moderada

[36]

[36] CC: Cierre colegios; α (signo alfa): coeficiente que mide la disminución diaria de casos nuevos; CES: cancelación de eventos sociales; Ro: coeficiente de reproducción de la epidemia; RR: riesgo relativo; IA: incidencia acumulada; OR: odds ratio; IC95: Intervalo de confianza para el 95%.

Tablas y figuras de riesgo de sesgo

Figura A5.1.1 Riesgo de sesgo de ECA sobre mascarillas.

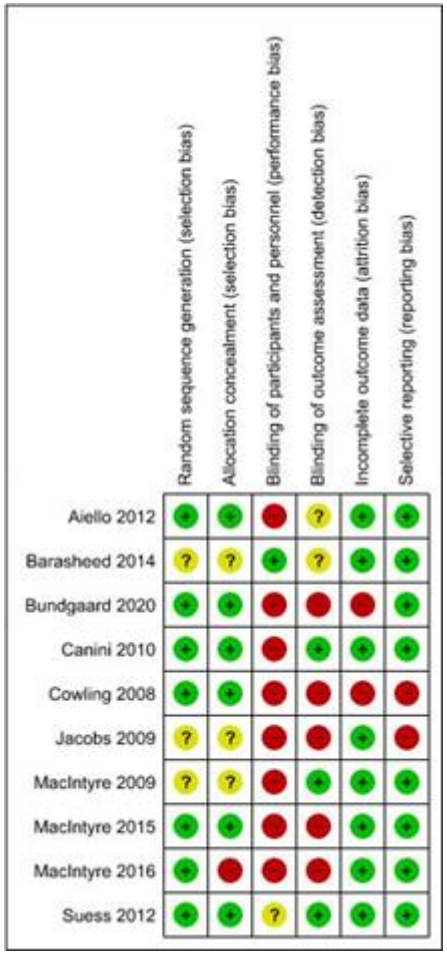


Figura A5.1.2 Resumen del riesgo de sesgo de ECA sobre mascarillas

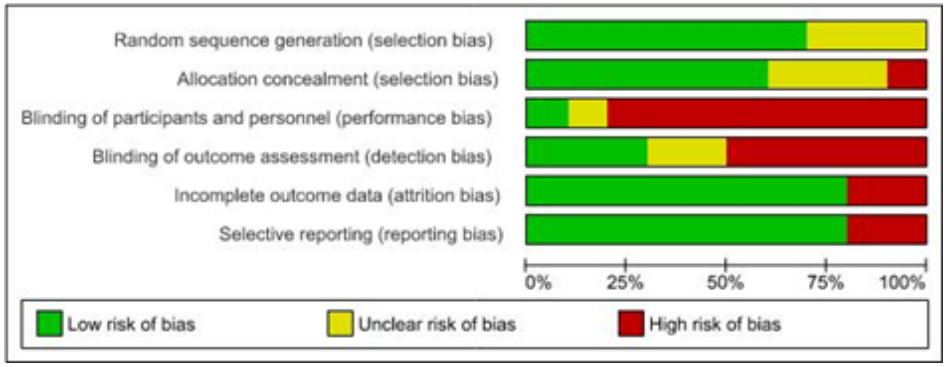


Tabla A5.1.3 Riesgo de sesgo de estudios observacionales sobre mascarillas

Estudio	Selección Máximo 4 puntos	Comparabilidad Máximo 2 puntos	Resultado/Exposición Máximo 3(4) puntos	Puntuación total	Enfermedad
Ámbito sanitario					
Scales 2003	★★	-	-	★★	SARS
Liu 2009	★★★	★	★	★★★★★	SARS
Pei 2006	★★★	★★	★★★	★★★★★★★★	SARS
Yin 2004	★★★★	★★	-	★★★★★★	SARS
Park 2016	★★	-	★	★★★	MERS
Kim 2016	★★★★	-	★★	★★★★★★	MERS
Heinzerling 2020	★★	-	★★	★★★★	COVID-19
Nishiura 2005	★★★	★★	★★★	★★★★★★★★	SARS
Nishiyama 2008	★★	★★	★★	★★★★★★	SARS
Reynolds 2006	★★	-	★	★★★	SARS
Loeb 2004	★★	-	-	★★	SARS
Wang 2020	★★★	-	★★	★★★★★	COVID-19
Seto 2003	★★★★	★★	★★	★★★★★★★★	SARS
Wang 2020	★★★	-	★★	★★★★★	COVID-19
Alraddadi 2016	★★★	★★	★★★	★★★★★★★★	MERS
Ho 2004	★★★	★★	★★★	★★★★★★★★	SARS
Teleman 2004	★★★★	★★	★★	★★★★★★★★	SARS
Wilder-Smith 2005	★★★	★★	★★★	★★★★★★★★	SARS
Ki 2019	★★	★★	★★★	★★★★★★	MERS
Kim 2016	★★★★	-	★★	★★★★★★	MERS
Hall 2014	★★★	-	-	★★★	MERS

Estudio	Selección Máximo 4 puntos	Comparabilidad Máximo 2 puntos	Resultado/Exposición Máximo 3(4) puntos	Puntuación total	Enfermedad
Ryu 2019	★★★	★	★★★	★★★★★★★	MERS
Park 2004	★★★★	★★	★★★★	★★★★★★★★★★	SARS
Peck 2004	★★★★	★★	★★★	★★★★★★★★★	SARS
Burke 2020	★★★	-	★	★★★★	COVID-19
Ha 2004	★★	-	-	★★	SARS
Li 2021	★★★★	★★	★★★	★★★★★★★★★	COVID-19
Ámbito no sanitario					
Lau 2004	★★★	★★	★★	★★★★★★★	SARS
Wu 2004	★★★★	★★	★★	★★★★★★★★	SARS
Tuan 2007	★★	★★	★★	★★★★★★	SARS
Wang Y 2020	★★	★★	★★	★★★★★★	COVID-19
Hong 2020	★★	★★	★★	★★★★★★	COVID-19
Doung-ngern 2020	★★★	★	★★	★★★★★★	COVID-19

37

[37] ★ Escala Newcastle-Ottawa Scale: mayor número de estrellas refleja menor riesgo de sesgo. Para cada categoría, un guion (-) significa ausencia de estrellas y por tanto alto riesgo de sesgo (Chu *et al*.)

Escala Newcastle-Ottawa para estudios no aleatorizados para resultado transmisión de la enfermedad. Estudios no incluidos en la RS

Tabla A5.2.1 Valoración de sesgos de estudios incluidos. Valoración de la calidad de estudios Escala Newcastle-Ottawa adaptada para series de casos en la RS de Kotlyar

Autor	Cohorte expuesta representativa	Valoración de la exposición	Valoración del efecto	Seguimiento suficiente para la aparición del efecto	Adecuación del seguimiento de las cohortes	Total (máximo 5)
Baergen *et al*.	★	★	★	★	★	★★★★★
Breslin *et al*.	★	★	★	★	★	★★★★★
Buosenso		★	★	★	★	★★★★
Cao		★		★		★★
Chen	★	★	★	★		★★★★
Chen b	★	★	★	★		★★★★
Chen c		★	★	★		★★★
Ferrazi	★	★	★	★	★	★★★★★
Govind	★	★	★	★		★★★★
Hu		★	★	★	★	★★★★
Khan	★	★	★	★		★★★★
Knight *et al*.	★	★	★	★	★	★★★★
Liao	★	★	★	★	★	★★★★★
Lokken	★	★	★			★★★

Autor	Cohorte expuesta representativa	Valoración de la exposición	Valoración del efecto	Seguimiento suficiente para la aparición del efecto	Adecuación del seguimiento de las cohortes	Total (máximo 5)
London	★	★	★	★		★★★★
Mulvey		★				★
Nie *et al*.	★	★	★	★		★★★★
Patanè *et a*l.	★	★	★	★	★	★★★★
Penfield *et al*.	★	★	★	★	★	★★★★
Pereira	★	★	★	★		★★★★
Pierce-Williams	★	★		★	★	★★★★
Qadri and Mariona	★	★	★	★		★★★★
Quiancheng	★	★	★	★	★	★★★★★
Savasi	★	★	★	★	★	★★★★★
Shanes	★	★	★			★★★
Vintzileos	★	★	★	★		★★★★
Wu	★	★	★	★	★	★★★★★
Wu b	★	★		★		★★★
Wu c	★	★		★		★★★
Yan		★		★		★★

Autor	Cohorte expuesta representativa	Valoración de la exposición	Valoración del efecto	Seguimiento suficiente para la aparición del efecto	Adecuación del seguimiento de las cohortes	Total (máximo 5)
Yang b	★	★	★	★	★	★★★★★
Yang c	★	★	★	★		★★★★
Yin	★	★	★	★		★★★★
Yu	★	★	★	★	★	★★★★★
Zeng *et al*.	★	★	★	★		★★★
Zeng b	★	★	★	★	★	★★★★★
Zhu		★	★	★		★★★
Verma S	★	★	★	★	★	★★★★★
Salvatore Ch M	★	★	★	★	★	★★★★★

TABLA A5.3.2 Valoración de sesgos de estudios sobre colegios. Valoración de la calidad de estudios Escala Newcastle-Ottawa adaptada para estudios trasversales.

Autor Año	Muestra representativa	Tamaño muestral	Falta de respuesta	Valoración de la exposición	Ajuste de factores de confusión	Valoración del efecto	Test estadístico	Total (máximo 7)
Banholer Abril 20	★	-	-	★	-	★	¿?	★★★
Zhang Junio 20	-	-	-	★	-	★	-	★★
Abdollahi Julio 20	★	★	-	★	-	-		★★★
Auger Julio 20	★	★	-	★	★	★	?	★★★★★
Iwata Julio 20	★	★	-	★★	-	★	?	★★★★★
Kurita Agosto 20	★	-	-	-	-	★	?	★★
European Centre for Disease Prevention and Control Agosto 20	-	-	-	★	-	★	?	★★
Yoon Agosto 20	★	★	-	★	-	★	?	★★★★
Stage Junio 20	★	★	-	★	-	★★	?	★★★★★
PHAS Julio 20	★	★	-	★	-	★	?	★★★★

6. Vacunas

Tabla A6.1. Vacunas de vector viral no replicante fase 3

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Voysey M[2] 2020 4 ECA simple ciego Fases 1/2/3 ASTRA-ZENECA	CI: adultos sanos 3 grupos: 18-55, 56-70 y ≥70 años. n=23.848 Comorbilidades controladas CE. infección confirmada por laboratorio de SARS-CoV-2 o síntomas compatibles, embarazo	GI: dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19 4 ECA incluidos: -Cov 001 Reino Unido (RU) n= 1077, fase 1. -Cov 002 (RU) n= 10.673 fases 2 y 3. Dos grupos: 1ªD baja (2,2x10^{10} pv) y 2ªD estándar (3,5 x10^{10} pv) o 2 dosis estándar. -Cov 003 Brasil n= 10.002, fase 3. -Cov 005 Sudáfrica n= 2096. Fase 1y 2 GC: vacuna MenACWY o suero salino	MP: Eficacia: para evitar COVID-19 confirmado, análisis en n=11.636 (procedentes de Cov 002 n=7548 y Cov 003 n= 4088) -2 dosis estándar: eficacia 62,1% (IC 95: 41,0 a 75,7), GI 27 (0,6%) casos de 4440, GC 71 (1,6%) de 4455. -1ªD baja y 2ªD estándar: eficacia 90,0% (IC 95: 67,4 a 97,0), GI 3 casos (0,2%) de 1367, GC 30 (2,2%) de1374. -Eficacia global en ambos grupos 70,4% (IC 95: 54,8 a 80,6), GI 30 casos (0,5%) de 5807, GC 101 (1,7%) de 5829. Seguridad: En los 4 ECA n= 23.848, EA en 168 participantes, (79 GI y 84 GC), 1 caso GC anemia hemolítica y 1 caso GI mielitis transversa en el GI tras la, 1 caso fiebre >40º C no desenmascarado.	Principal conclusión: ChAdOx1 nCoV-19 es eficaz para evitar el COVID-19 en más de un 60% (exigido por la OMS). En un subgrupo con dosis baja 1ªD y una dosis estándar 2ªD consigue una eficacia del 90%. Los EA no son importantes en casi 24.000 pacientes Limitaciones: no se dispone de datos robustos de eficacia en pacientes >56 años. No se dispone de datos sobre la duración de la inmunidad
Voysey M[3] 2021 4 ECA simple ciego Fases 1/2/3 ASTRA-ZENECA	CI: adultos18 a 55 años, 56 a 70 años y ≥70 años. Comorbilidades controladas n= 17.178	GI: dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19 a diferentes concentraciones. n=8597 Cov 001- Reino Unido (RU) n= 1077, fase 1. Cov 002 (RU) n= 10.673 fases 2 y 3. Cov 003 -Brasil n= 10.002, fase 3. Cov 005- Sudáfrica n= 2096. Fase 1y 2 GC: 1ªD MenACWY y 2ªD suero salino, o bien suero salino 2 dosis. N= 8581	MP: Eficacia: para evitar COVID-19 confirmado 14 días después 2º dosis. -COVID-19 sintomático: 332 casos, 84 en GI (1%) y 248 en GC (2,9%). -Eficacia vacunal (EV) global: 66,7% (IC 95: 57,4 a 74%). -Ingreso en Hospital 0 en GI a los 21 días post dos dosis y 48 en el GC. -EV 22 a 90 días tras única dosis estándar 76% (IC 95: 59,3 a 85,9%). -EV asintomáticos (ECA Cov002): 22,7% (IC 95: 9,9 a 45%). En este mismo ECA eficacia contra muestra positiva de exudado faríngeo 54,1% (IC 95: 44,7 a 61,9%) indica efecto sobre la potencial trasmisión. Inmunogenicidad: Ac se mantuvieron durante tres meses con pérdidas mínimas de valor geométrico medio (GMR) 0,66 (IC 95: 0,59 a 0,74). GMR fueron 2 veces más altos tras un intervalo de 12 o más semanas entre dosis comparado con un intervalo menor de 6 semanas en la edad de 18 a 55 años (GMR: 2,32 [IC 95: 2,02 a 2,68]). Seguridad: Efectos adversos importantes 108 de 12.282 GI (0,9%) y 127 de 11.962 GC (1,15%). Siete fallecimientos no relacionados con la vacuna (2 en el GI y 5 en el GC) uno de ellos fue relacionado con COVID-19 en GC	Principal conclusión: Los resultados de este análisis primario (incluye 4 ECA) confirman que la vacuna es eficaz y que los resultados varían según el intervalo entre dosis, mejor con intervalos mayores de tres meses. La dosis de recuerdo es necesaria. Limitaciones: no se dispone de datos sobre la duración de la inmunidad, estudio no diseñado para evaluar la dosificación a diferentes intervalos de tiempo

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Ramasamy MN[4]. 2020 UK ECA simple ciego Fase 2/3 ASTRA-ZENECA	CI: adultos sanos 3 grupos: 18-55, 56-69 y > 70 años. Comorbilidades controladas (proceden de la cohorte Cov002 de Voysey [7]) n=560 CE. Comorbilidades no controladas, fragilidad en >65 años	GI: n=560, vacuna recombinante con adenovirus ChAdOx1 nCoV-19. Cohorte dosis baja (2,2x10^{10} pv) n=300 Grupo 1 (18-55 años) n=100, 50 GI y 50 GC. Grupo 2 (56-69 años) n=80: 1 dosis GI n=30 GC n=10. 2 dosis GI n=30 GC n=10 Grupo 3 (>70 años) n= 120. 1 dosis GI n=50 GC n=10 2 dosis GI n=50 GC n=10 Cohorte dosis estándar (3,5 x10^{10} pv) n=260 Grupo 4 (18-55 años) 1 dosis GI n=50 GC n=10 Grupo 5 (56-69 años) n=80 1 dosis GI n=30 GC n=10 2 dosis GI n=30 GC n=10 Grupo 6 (>70 años) n= 120 1 dosis GI n=50 GC n=10 2 dosis GI n=50 GC 1n=0 GC: vacuna MenACWY	MP: Seguridad: -Dolor e inflamación en el lugar inyección en todos los grupos con dosis baja, con dosis estándar 88% del grupo 10-55 a, 73% grupo 56-69 y 61% >70 años, en similares proporciones a la dosis recuerdo. -Síntomas sistémicos dosis estándar 86% en 18-55 a, 77% en el 56-69 a, y 65% >70 a. -Patrón de decreciente reactogenicidad con la edad y dosis -13 eventos valorados por los investigadores que no se relacionaron con la vacuna. Inmunogenicidad: -IgG anti-spike día 28 similar título entre dosis baja y estándar ajustado por edad. Para todos los grupos combinados dosis baja grupo 1 media 6439 [IQR 4,338-10460] n= 49, grupo 2 5553 [IQR 2657-12462] n= 60 y grupo 3 3567 [IQR 1507-6345] n= 93; dosis estándar grupo 4 9807 [IQR 5847-17220], grupo 5 16710 [IQR 10233-40353], grupo 6 17561 IQR [9705-37796]. -Respuesta de Ac neutralizantes alcanzada desde14 días de la 2ªD en 208 (>99%), el único participante con nivel bajo pertenece al grupo de dosis baja >70 años. -Respuesta células T a los 14 días dosis estándar en grupo 4 1187 media [SFCs 841-2428] n=24, grupo 5 797 media [SFCs 387-1817] n=29, grupo 6 977 [SFCs 451-1914] n=48	Principal conclusión: se tolera mejor en >70 años que en <56 años, se justifica una evaluación adicional en los grupos de edad con comorbilidades Limitaciones (sesgos): los >70 años con pocas comorbilidades pueden no ser representativos de la población general incluyendo aquellos que están en residencias.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Logunov DY[5] 2021 Rusia ECA doble ciego fase 3 GAMALEYA	CI: >18 años, no COVID-19 por RT-PCR y anticuerpos. n= 21.977 CE: embarazadas, enfermedad respiratoria, TBC, VIH, sífilis, hepatitis, enfermedades inmunitarias	GI: N= 16.501 (reciben 1ªD) vacuna dos componentes: rAd26 (1ªD) y rAd5 (2ªD) (Gam-COVID-Vac o Sputnik V) 10^{11}pv. 5 grupos edad: 18-30, 31-40, 41-50, 51-60 y >60 años. 2 dosis días 0-21. GC: placebo n= 5476	MP: Eficacia: Caso confirmado con RT-PCR desde 21 días después de 1ªD (el día de la 2ªD). Se aportan los datos de la eficacia después de la segunda dosis: 78 casos totales, 16 de 14.964 en GI y 62 de 4902 en GC. Eficacia vacunal 91,6% (IC 95: 85,6 a 95,2). Todos grupos de edad >90%. Casos graves: 20 en GC, eficacia 100%. Inmunogenicidad: -Ac específicos glicoproteína S. Día 42 GI GMTs 8996 (IC 95: 7610 a 10.635), seroconversión 98,25%; GC GMTs 30,55 (IC 95: 20,18 a 46,26), seroconversión 14,91%. No diferencias significativas en grupo >65 años. -Ac neutralizantes. GI GMTs 44,5 (IC 95: 31,8 a 62,2), seroconversión 95,83%; GC GMTs 1,6 (IC 95: 1,12 a 2,19), seroconversión 7,14%. -Inmunidad celular: IFN-ɣ, mediana 32,77 pg/mL (IQR 13,94 a 50,76), significativamente más altos que el día de 1ªD. Seguridad: EA graves 45 (0,3%) GI, ninguno de ellos asociado a la vacuna y 23 (0,4%) GC. La mayoría EA (94%) fue grado 1. Fallecieron 3 pacientes en GI y uno en GC por causas no relacionadas con la vacuna.	Principal Conclusión: Muestra alta eficacia y buena tolerancia. Están representado un amplio abanico de edades entre 18 y más de 60 años Limitaciones: Seguimiento corto, se desconoce la duración de la protección a largo plazo

TEM: tasa estandarizada de morbilidad.

38

[38] CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: grupo intervención; IC 95: intervalo de confianza del 95%; MP: medida principal; n: tamaño muestral; VLP: virus like particles; 1ªD: primera dosis; 2ªD: segunda dosis; pv: partículas virales

Tabla A6.2. Vacunas de ARNm fase 2/3

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Polack FP[11]. 2020 EEUU ECA doble ciego Fase 2/3 BIONTECH-PFIZER	CI: adultos ≥16 años, sanos o con enfermedad crónica estable incluyendo HIV, Hepatitis virus B y C CE: infección por COVID-19 previa, tratamiento inmunosupresor o inmunodeprimido. (No se menciona el embarazo)	GI: n=43.548, 152 centros en todo el mundo (130 en EE.UU.). 43.448 fueron inyectados. 21.720 recibieron dos dosis de 30 µg. (0,3 ml/dosis) de BNT162b2 separadas 21 días. GC: n=21.728 suero salino	Resultados: Eficacia: n= 36.523 sin evidencia de infección previa. 8 casos en GI y 162 casos en GC diagnosticados de COVID-19 a partir del séptimo día posterior a la administración de 2ªD. Eficacia de la vacuna (EV) del 95% (EV=100x (1-tasa de infectados GI / tasa de infectados GC), IC 95: 90,3 a 97,6. Se realizó análisis de la EV por subgrupos (edad, sexo, raza, etnia, obesidad y comorbilidades) consistente con el resultado global. La EV en el subgrupo de HTA fue del 94,6% (IC 95: 68,7 a 99,9). Hubo 10 casos de COVID-19 severo (1 en GI y 9 en GC). No hubo muertes asociadas a COVID-19. Seguridad y reactogenicidad: n= 8.183. -Reacción local: dolor en el punto de inyección más intenso y frecuente en los jóvenes (<55 años) que en los mayores (>55 años): 83%y 78% tras 1ªD y 2ªD, frente a 71% y 66%, respectivamente. En general leve-moderado y con resolución espontanea en 1-2 días. -Reacción sistémica: cansancio y cefalea (59% y 52% respectivamente en los jóvenes tras 2ªD, frente a 51% y 39% en los mayores). Menos del 2% de los vacunados presentaron reacción sistémica severa tras cualquier dosis, excepto para cansancio severo (3,8%) y cefalea (2%) tras 2ªD. Fiebre en 16% de los jóvenes y 11% de los mayores. EA. N= 43.452. 21% en el GI frente a 5% en el GC. Adenopatías en 0,3% del GI frente a <0,1% del GC. Cuatro fallecimientos (2 en cada grupo), sin relación con la vacuna o el placebo.	Principal conclusión: La vacuna BNT162b2 en dos dosis en los días 0 y 21, es segura con una eficacia del 95% frente al COVID-19. Limitaciones (sesgos): Seguimiento corto (2 meses). Puede no detectar EA poco frecuentes o tardíos. Se desconoce la duración de la protección, y no se ha estudiado la prevención en los casos de COVID-19 asintomáticos. Falta de potencia en análisis por subgrupos. No aplicable en menores de 16 años, embarazadas ni inmunodeprimidos.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Baden LR[13] 2021 EEUU ECA doble ciego Fase 3 MODERNA & NAID	CI: adultos ≥18 años, sin historia conocida de SARS-Cov-2 y con riesgo de infección. Grupos <65 y >65 años, con y sin riesgo de COVID-19 grave según CDC. CE: menores de 18 años y embarazadas	GI: n= 15.210 en 99 centros de EE.UU. Vacuna ARNm-1273 Sars-Cov-2-Vaccine, dos dosis de 100 mg separadas 28 días GC: n= 15.210. Suero salino	Resultados: Eficacia: -Se mide enfermedad sintomática, 14 días después de 2ªD en pacientes seronegativos en el inicio. Caso: dos síntomas y una prueba RT-PCR, o antigenemia de nasofaringe, salival o respiratoria si el paciente estuvo hospitalizado. Consistencia valorada en subgrupos (edad y factores de riesgo). -Eficacia en toda la población (intención de tratar): 196 casos; 11 en el GI y 185 en GC, 94,1% (IC 95: 89,3 a 96,8). Análisis por protocolo 225 casos en GC y 11 GI, eficacia 95,2%, IC 95: 91,2 a 97,4. -Otros resultados: prevención de COVID-19 severo (30 en el GC y 0 en GI). También hubo diferencias con solo 1 dosis y sin casos graves en ese grupo. Seguridad y efectos adversos: -EA locales en el GI vs GC tras 1ªD 84,2% vs 19,8% y tras 2ªD 88,6 % vs 18,8%. -EA sistémicos en GI vs GC tras 1ªD 54,9% vs 42,2% y tras 2ªD 79,4% vs 36,5%, con incremento de su gravedad en la 2ªD. -La frecuencia de EA no previstos fue similar entre el GI y el GC.	Principal conclusión: La vacuna ARNm-1273 Sars-Cov-2 es eficaz a corto plazo para la prevención de COVID-19 sintomático en población con edades diferentes y diversos factores de riesgo. No incluidos niños y embarazadas. Limitaciones (sesgos): En diseño, seguimiento de 6 meses, pero a los 2 meses se consigue número de casos suficiente para análisis intermedio. Seguimiento corto.
Ali K[14] 2021 EEUU ECA doble ciego Fase 2/3 MODERNA	CI: adolescentes sanos de 12 a 17 años. CE: viajes fuera de EEUU en los 28 días previos al screening, enfermedad aguda o fiebre 24 horas antes del screening, haber recibido alguna vacuna COVID-19 o profilaxis contra SARS-CoV-2 previos, embarazo y lactancia.	GI: n= 2489 asignados a recibir 100 µg /dosis de vacuna mRNA-1273. 2486 recibieron 1ª dosis, 2480 recibieron la segunda dosis separada 28 días. GC: 1243 asignados a recibir placebo (SSF) 1240 recibieron 1ª dosis, 1222 recibieron 2ª dosis separada 28 días.	Resultados: Inmunogenicidad: Objetivo principal del estudio: no inferioridad en el título de anticuerpos neutralizantes contra SRAS-CoV-2 respecto al grupo de 18-25 años. - Ratio del título medio geométrico de anticuerpos neutralizantes en adolescentes respecto a adultos jóvenes es de 1,08 (CI 95: 0,94 a 1,24) - Respuesta serológica en el 98,8% del grupo de 12 a 17 años respecto al 98,6% del grupo de 18 a 25 años. Eficacia: Eficacia vacunal del 93,3% (CI 95: 47,9 a 99,9) tras 14 días de la 2ª dosis para casos sintomáticos (al menos un síntoma sistémico o respiratorio más una muestra positiva por PCR) y del 39,2% (CI 95: −24,7 a 69,7) para casos asintomáticos (detección de PCR positiva o test serológico positivo en adolescentes sin síntomas y que eran negativos en el momento de la inclusión). Seguridad y reactogenicidad: Tras 1ª y 2ª dosis: dolor local (en 93,1% y 92,4%, respectivamente), cefalea (44,6% y 70,2%) y fatiga (47,9% y 67,8%). Linfadenopatía regional 4,3%. No efectos adversos graves, sin casos de miocarditis ni pericarditis (seguimiento tras 28 días de cada dosis).	Principal conclusión: La vacuna mRNA-1273 tiene un aceptable perfil de seguridad en adolescentes, respuesta inmunológica no inferior a la de adultos jóvenes. Es eficaz frente a COVID-19 sintomático. Limitaciones: La eficacia vacunal es difícil de estimar con seguridad debido a la baja incidencia de COVID en adolescentes.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Frenck RW[12] 2021 EEUU ECA doble ciego Fase 3 BIONTECH-PFIZER	CI: adolescentes de entre 12 y 15 años sanos o con enfermedad crónica estable incluyendo HIV, Hepatitis virus B y C CE: infección por COVID-19 previa, tratamiento inmunosupresor o inmunodeprimido	GI: 1134 asignados a recibir 2 dosis de 30 µg de vacuna BNT162b2 separadas 21 días. 1131 recibe 1ª dosis, 1124 recibe segunda dosis. GC: 1130 asignados a recibir 2 dosis de placebo (SSF) separados 21 días. 1129 recibe 1ª dosis, 1117 recibe 2ª dosis	Resultados: Inmunogenicidad: Objetivo primario: no inferioridad en el título de anticuerpos neutralizantes respecto al grupo de 16-25 años. Ratio del título medio geométrico de anticuerpos vs adultos jóvenes de 1.76 (CI 95: 1.47 a 2.10) Eficacia: Eficacia vacunal: 100% (CI 95: 75.3 a 100) tras 7 días de la segunda dosis para casos sintomáticos (16 casos COVID-19 en grupo placebo y ninguno en grupo vacuna) No se observó ningún caso de COVID-19 grave. Seguridad y reactogenicidad: Reacciones más frecuentes tras 1ª y 2ª dosis dolor local, fatiga y cefalea. Un adolescente no completó la pauta vacunal por fiebre >40ºC autolimitada tras la 1ª dosis. Linfadenopatías regionales transitorias en 0,8%. No efectos adversos graves. No trombosis ni reacciones de hipersensibilidad. Seguimiento hasta 6 meses.	Conclusión principal: Aceptable perfil de seguridad, respuesta inmune similar a adultos jóvenes (18-25 años) y eficacia vacunal. Limitaciones (sesgos): Baja incidencia de enfermedad por COVID en esta franja de edad con lo cual es difícil de estimar la eficacia vacunal, eficacia e inmunogenicidad medida tras 1 mes de la segunda dosis. Faltarían datos/evaluar eficacia a más largo plazo.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Walter EB[18] 2021 EEUU ECA doble ciego Fase 1-2-3 BIONTECH-PFIZER	CI: niños entre 5 y 11 años sanos o con enfermedad crónica estable. CE: historia previa de PIMS, tratamiento inmunosupresor o inmunodeprimido. En fase 1 se excluyó también infección por COVID-19 previa (diagnóstico clínico o microbiológico)	En fase 1 incluyen 48 participantes a los que se aleatoriza en tres grupos que reciben dosis de vacuna BNT162b2 de 10, 20 y 30 µg. En fase 2-3: GI: 1528 asignados a recibir 2 dosis de 10 µg de vacuna BNT162b2 separadas 21 días. 1517 recibe 1ª dosis, 1514 recibe segunda dosis. GC: 757 asignados a recibir 2 dosis de placebo (SSF) separados 21 días. 751 recibe 1ª dosis, 747 recibe 2ª dosis	Resultados: Fase 1: efectos adversos desde 1ª dosis hasta 1 mes tras la 2ª dosis se produjeron en el 50% de participantes con 30 µg, 31,3% en 20 µg y 43,8% en 10 µg. La fiebre fue más frecuente en el grupo 30 µg que en los de 10 y 20 µg tras 1ª y 2ª dosis. El título de anticuerpos neutralizantes 7 días tras la 2ª dosis fue de 4163 en el grupo 10 µg y de 4583 en el grupo 20 µg, seleccionando la dosis de 10 µg para las fases 2-3. Fase 2-3: Inmunogenicidad: objetivo primario: no inferioridad en el título de anticuerpos neutralizantes respecto al grupo de 16-25 años. Ratio de la media geométrica de los anticuerpos neutralizantes un mes tras recibir la segunda dosis respecto del grupo de 16 a 25 años (éstos con dosis de 30 µg) fue de 1,04 (IC 95: 0,93 a 1,18) En ambos grupos (5-11 años y 16-25 años) el porcentaje de seroconversión un mes tras la segunda dosis fue del 99,2%. Eficacia: Eficacia vacunal del 90,7% (IC 95: 67,4 a 98,3) para COVID-19; no hubo casos de COVID-19 grave ni de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS). Seguridad y reactogenicidad: El perfil de reactogenicidad leve a moderado y transitorio (1-2 días). Lo más frecuente fue el dolor local. Efectos sistémicos más frecuentes fatiga y dolor de cabeza, fiebre en un 8,3% de los que recibieron vacuna tras la 1ª o 2ª dosis (en un caso fue de 40ºC autolimitada y con buena respuesta a antitérmico). Entre la 1ª dosis y un mes tras la 2ª dosis, linfadenopatías en un 0,9%, rash cutáneo, y ningún caso de miocarditis o pericarditis.	Conclusión principal: Dos dosis de 10 µg de vacuna BNT162b2 separadas 21 días es segura, inmunogénica y eficaz contra COVID-19 en niños de 5 a 11 años. Limitaciones (sesgos): Baja incidencia de enfermedad por COVID en esta franja de edad con lo cual es difícil de estimar la eficacia vacunal, eficacia e inmunogenicidad; aún más para hospitalización y PIMS por SARS-COV-2. Faltarían datos/evaluar eficacia a más largo plazo.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Bookstein Peretz S[43] 2021 Israel Estudio de casos y controles. BIONTECH-PFIZER	N= 539 mujeres. CI: 390 mujeres embazadas que recibieron la vacuna Pfizer / BioNTech BNT162b2 ARNm en pauta de dos dosis, desde la 2 a 40 semanas gestación. CC: 260 mujeres no embarazadas de la misma edad que recibieron la vacuna durante el mismo tiempo y periodo.	Dos dosis de vacuna Pfizer / BioNTech BNT162b2 ARNm a cada grupo de intervención. Casos y controles empaejados1,5:1 por edad. Los participantes recibieron un cuestionario digital de 1 a 4 semanas después de la 2ª dosis con información sobre los datos demográficos, medicación, historial médico, historial de infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo, momento de la vacuna COVID-19, dosis y efectos secundarios. Después de cada dosis de vacuna, se envió un segundo cuestionario digital, con respecto a los resultados actuales del embarazo y el parto, después de la fecha de parto calculada.	Medición de IgG de dominio de unión al receptor de SARS-CoV-2 (RBD) mediante EIA entre las dos semanas y dos meses de la última dosis. No hubo diferencias estadísticas entre las características basales de los dos grupos (medidas demográficas, edad, IMC, HTA, enfermedad crónica y pulmonar). Inmunogenicidad: Se analizaron 96 sueros de mujeres embarazadas. Todas positivas para IgG de SARS-CoV-2. Las mujeres embarazadas tenían niveles séricos de IgG de SARS-CoV-2 significativamente más bajos en comparación con las de las mujeres no embarazadas (relación S / CO, 27,03 ± 10,72 frente a 34,35 ± 10,25; P <0,001). Los niveles de IgG del SARS-CoV-2 inducidos por la vacuna no difirieron según el trimestre de vacunación y no se asociaron con la edad gestacional en el momento de la vacunación. Reactogenicidad general: La mialgia, la artralgia y el cefalea fueron significativamente menos comunes entre las mujeres embarazadas en comparación con el grupo de control tras la 1ª y 2ª dosis de la vacuna, el dolor local o la hinchazón fue significativamente menos común en las mujeres embarazadas solo después de la 1ª dosis y la linfadenopatía axilar fue significativamente menor en mujeres embarazadas solo después de la 2ª dosis. La parestesia fue más común entre las mujeres embarazadas después de la 2ª dosis. Otros eventos adversos, como erupción cutánea, fiebre y fatiga intensa, no difirieron entre los dos grupos. Reactogenicidad en grupo embarazadas: No diferencias significativas si las pacientes fueron vacunadas en el primer, segundo o tercer trimestre, excepto dolor / hinchazón local, que fue significativamente menos común después de la 1ª dosis cuando se administró durante el tercer trimestre **C**omplicaciones obstétricas**:** Tasa extremadamente baja: contracciones uterinas en cinco (1,3%) pacientes después de la 1ª dosis y en 25 (6,4%) después de la 2ª dosis, todas después de la 34 semana. Ninguno de los embarazos se complicó con muerte fetal o neonatal, y dos (3,5%) recién nacidos requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales para asistencia respiratoria.	Principal conclusión: La vacuna de ARNm COVID-19 de Pfizer / BioNTech BNT162b2 parece ser segura para su uso en mujeres embarazadas en todas las etapas del embarazo y parece ser altamente inmunogénica en estas mujeres. Limitaciones (sesgos): Escaso tamaño muestral (96 embarazadas), limitado a un corto periodo de tiempo con pocas mujeres que dieron a luz, lo que limita la extrapolación de los resultados neonatales. No se incluyó grupo control emparejado de embarazadas no vacunadas para valorar los resultados obstétricos relacionados con la vacuna. No se pudo evaluar clínicamente los resultados de la vacuna en los neonatos. La pérdida de 149 cuestionarios en embrazadas pudo sesgar los resultados hacia la nulidad.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Collier AY[44] 2021 Israel Estudio cohorte prospectivo observacional exploratorio no analítico MODERNA y BIONTECH-PFIZER	GI: 30 mujeres embarazadas y 57 no embarazadas vacunadas con la vacuna mRNA-1273 (Moderna) o BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), 16 mujeres lactantes. GC: mujeres que habían tenido infección previa de SARS-COV2, 27 embrazadas y 6 no embarazadas.	Vacunación durante el embarazo o infección por SARS-Cov 2. Durante el embrazo. La comparación final se realizó entre 22 mujeres embarazadas vacunadas y 6 no embarazadas con infección por SARS-CoV-2	Inmunogenicidad: Se realizaron Acs IgG neutralizantes entre la 2ª y 8ª semana tras la 2ª dosis de la vacuna y respuesta de células T en sangres periférica. Se encontraron niveles de IgG neutralizantes en mujeres vacunadas y en las infectadas, sin diferencias entre las embrazadas y no embarazadas vacunadas y con títulos algo mayores en las vacunadas que en las infectadas. No podemos saber el grado de significación porque no se realizaron test de hipótesis. Se encontraron niveles de IgG neutralizantes en sangre de cordón y en leche materna tanto en las embarazadas vacunadas como en las infectadas. Hubo una disminución de anticuerpos neutralizantes contra las variantes de interés B.1.1.7 y B.1.351 del SARS-CoV-2, pero las respuestas de las células T se conservaron contra estas las variantes virales. Reactogenicidad: Después de la 2ª dosis fiebre en 27 mujeres no embarazadas (52%) 4 embarazadas (14%) y 7 mujeres lactantes (44%). No se observaron eventos adversos graves ni complicaciones del embarazo o neonatales.	Principal conclusión: Tanto las mujeres embarazadas vacunadas como las que han pasado el Covid-19 presentan Acs neutralizantes como máximo hasta los dos meses después el evento y que existe trasferencia placentaria de Acs con escasos efectos adversos. Limitaciones (sesgos): Escaso tamaño muestral. Al tratarse de un estudio observacional no analítico, solo exploratorio, podemos conocer que existen Nivel de Acs neutralizantes en todos los grupos, pero no podemos conocer si existen diferencias entre ellos, porque no se han realizado pruebas estadísticas. Tampoco podemos conocer el tiempo de duración de la inmunidad al ser un periodo corto de estudio ni su implicación en la protección del RN.

39

[39] CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: grupo intervención; IC 95: intervalo de confianza del 95%; MP: medida principal; n: tamaño muestral; VLP: virus like particles; 1ªD: primera dosis; 2ªD: segunda dosis; pv: partículas virales

Tabla A6.3. Revisiones sistemáticas

Estudio y localización	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Chen M[29] 2021. Revisión sistemática con metanálisis China	Se seleccionaron solo ECA, 2127 estudios, se incluyeron 14 con un total de 73633 sujetos.	La búsqueda de datos: PubMed, Embase, Cochrane library, Scopus, Web of Science y MedRxiv, siguiendo los principios de la declaración PRISMA. Descriptores: "(COVID 19 OR SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV) AND (vaccin*) AND (safety OR adverse event* OR tolerance)" Se incluyeron solo ECA sobre vacunas COVID-19 frente a placebo y se recogieron los EA. Un total de 73 633 sujetos de 14 artículos. Se compararon los riesgos de los eventos adversos (EA) después de la inmunización después de vacunar con diferentes vacunas COVID-19.	La medida resultado se dio en **RR**. Los RR agrupados de EA totales para la vacuna inactivada, la vacuna con vector viral y la vacuna de ARNm fueron 1,34 [IC 95: 1,11 a 1,61, p <0,001], 1,65 (IC 95: 1,31 a 2,07, p <0,001) y 2,01 (IC 95: 1,78 a 2,26, p <0,001), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en EA locales y sistémicos entre la 1ª y la 2ª dosis. Las personas ≤ 55 años presentaron un riesgo significativamente mayor de EA que las personas ≥ 56 años, con un RR combinado de 1,25 (IC 95: 1,15 a 1,35, p <0,001).	Principal conclusión: La seguridad y tolerancia de las vacunas actuales son aceptables para la vacunación masiva. Las vacunas inactivadas reportan menos efectos adversos. Limitaciones (sesgos): Estudio bien planteado y ejecutado. La búsqueda de artículos no fue exhaustiva y quizás los descriptores también. Heterogeneidad importante en los EA en el análisis agrupado que mejoró en el análisis por subgrupos de vacunas probablemente debido al calendario vacunal y seguimiento distinto de los estudios. No se pudo realizar un análisis de subgrupos en las diferentes dosis de vacunas. Los efectos adversos se recogieron al 7-10 día de la vacunación con pérdida del tamaño muestral.

40

[40] CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: grupo intervención; IC 95: intervalo de confianza del 95%; MP: medida principal; n: tamaño muestral; VLP: virus like particles; 1ªD: primera dosis; 2ªD: segunda dosis; pv: partículas virales

Tabla A6.4. Herramienta ROBINS de valoración de sesgos de ensayos clínicos (ensayos clínicos de fase 3 de investigación de vacunas).

Estudios	Proceso de aleatorización (1PA)	Desviación de intervenciones (2DI)	Resultados perdidos (3RP)	Sesgo en la medición de resultados (4MR)	Sesgos en los resultados informados (5RI)	Riesgo global
Voysey M 2021	Algún riesgo	Algún riesgo	Riesgo bajo	Algún riesgo	Riesgo bajo	Algún riesgo
Ramasamy MN 2020	Algún riesgo	Algún riesgo	Algún riesgo	Algún riesgo	Algún riesgo	Riesgo alto
Logunov DY 2021	Riesgo alto	Algún riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Algún riesgo	Algún riesgo
Polack FP 2020	Algún riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Algún riesgo	Algún riesgo
Baden LR 2020	Algún riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Algún riesgo	Riesgo bajo	Algún riesgo
Ali K 2021	Riesgo bajo	Algún riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Algún riesgo	Algún riesgo
Frenk RW2021	Riesgo bajo	Algún riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Algún riesgo	Algún riesgo
Walter EB 2021	Riesgo bajo	Algún riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Algún riesgo	Algún riesgo

Tabla A6.5. Tabla de valoración de la calidad de estudios de casos y controles (Escala Newcastle-Ottawa)

Autor (referencia)	(1) Definición de los casos	(2) Representatividad de los casos	(3) Selección de los controles	(4) Definición de los controles	(5) Comparabilidad de casos y controles	(6) Valoración de la exposición	(7) Valoración igual en casos y controles	(8) Tasa de no respuesta	Total
Pottegård 2021	★	★	★	★		★			★★★★★
Bookstein 2021	★	★		★	★	★			★★★★★
Collier 2021				★		★			★★
Chen et al 2021	★	★	0	★	0	★	0	★★★★	

Búsqueda bibliográfica

1. Epidemiologia

Estrategia de búsqueda

PubMed

[(covid-19[Title]) OR (SARS-CoV2)] AND [(incidence [Title]) OR (prevalence [Title]) OR (EPIDEMIOLOGY [Title])

EMBASE

(('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') OR ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus')) AND (('mortality rate'/exp OR 'mortality rate') OR ('morbidity'/exp OR morbidity) OR ('seroprevalence'/exp OR seroprevalence) OR ('disease transmission'/exp OR 'disease transmission') OR ('epidemiological data'/exp OR 'epidemiological data') OR ('risk factor'/exp OR 'risk factor')) AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim)

Resultados

La búsqueda realizada localizó 1439 referencias (742 artículos hasta octubre 2020 y 550 artículos hasta 28 febrero 2021). Se descartaron 1227 tras la lectura del título y resumen. De los 163 artículos potencialmente elegibles se incluyeron finalmente 91 para la realización de la revisión cualitativa.

2. Clínica

Estrategia de búsqueda

PubMed

#1: ((wuhan[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND 2019/12[PDAT] : 2030[PDAT]) OR 2019-nCoV[All Fields] OR 2019nCoV[All Fields] OR COVID-19[All Fields] OR SARS-CoV-2[All Fields]

2((((((((((((((((Cough) OR (Dyspnea)) OR (acute respiratory distress syndrome)) OR (Fever)) OR (Abdominal pain)) OR (myalgia)) OR (headache)) OR (diarrhea)) OR (vomiting)) OR (anosmia)) OR (ageusia)) OR (Myocarditis)) OR (Mucocutaneous Lymph Node)) OR (Syndrome Skin Diseases, Viral)) OR ("pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [Supplementary Concept] kawasaki syndrome)) AND (Prevalence))

#3: (signs OR symptoms OR "physical examination" OR manifestation OR syndrome OR disease OR features)

#4AND (symptoms)) AND (Child*))) AND (Infant)) AND (Infection)) AND (Clinical)) AND (Disease).

#5 (((((inpatient) OR (patient admission)) OR (hospitalization)) OR (severe)) OR (patient acuity))

#6 AND ("complications"[Subheading] OR sequelae [Text Word] sequelae OR sequels OR outcome OR prognosis)

Filters applied: Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Guideline, Meta-Analysis, Observational Study, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Preprint, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Technical Report, English, French, Spanish, Child: birth-18 years

EMBASE

#1: ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR 'sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus')

#2: ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim)

#3: (AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

#4: (#1) AND (#2) AND (#3)

#5: (signs OR symptoms OR 'physical examination' OR manifestation OR syndrome OR disease OR features)

#6 AND ('symptoms'/exp OR symptoms)

#7 coughing OR dyspnea OR (respiratory AND distress) OR fever OR 'abdominal pain' OR myalgia OR headache OR diarrhea OR vomiting OR anosmia OR ageusia OR myocarditis OR 'mucocutaneous lymph node syndrome' OR 'viral skin disease' OR (pediatric AND multisystem AND inflammatory AND disease, AND 'covid 19' AND related) OR 'systemic inflammatory response syndrome' OR (kawasaki AND syndrome)) AND prevalence

#8 complications

#9 (coronavirus OR covid19) AND infections AND sequelae* AND child

10: ('hospital patient' OR 'hospital admission' OR 'inpatient care' OR 'patient acuity'

Resultados

En la búsqueda inicial se seleccionaron 513 artículos que, tras la selección por título y resumen y con la eliminación de duplicados, se redujeron a 215. Se realizó búsqueda manual de las referencias bibliográficas de las RS excluidas. Se seleccionaron 35 publicaciones. Hasta marzo de 2021 se incorporaron 8 artículos adicionales de las alertas bibliográficas.

3. Diagnóstico

Estrategia de búsqueda

Descriptores generales:

((wuhan[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND 2019/12[PDAT] : 2030[PDAT]) OR 2019-nCoV[All Fields] OR 2019nCoV[All Fields] OR COVID-19[All Fields] OR SARS-CoV-2[All Fields])

Descriptores específicos para diagnóstico:

- ((("Serologic Tests"[Mesh]) OR "Antibodies"[Mesh]) OR "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Mesh]) AND "COVID-19" [Supplementary Concept]. Filters applied: Full text, Child: birth-18 years.
- "COVID-19 diagnostic testing" [Supplementary Concept]. Filters applied: Full text, Child: birth-18 years.
- ((("Serologic Tests"[Mesh]) OR "Antibodies"[Mesh]) OR "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Mesh]) AND "COVID-19" [Supplementary Concept].
- (“Serologic Tests"[Mesh]) AND "COVID-19" [Supplementary Concept]. Filters applied: Full text, Child: birth-18 years.
- (“COVID-19" [Supplementary Concept]) AND "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Mesh].
- Filters applied: Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Child: birth-18 years.
- ”COVID-19" [Supplementary Concept]. Ciinical Quieries. Category: diagnosis. Scpe: Narrow.
- ”COVID-19 diagnostic testing" [Supplementary Concept]. Filters applied: Full text, Child: birth-18 years.

Resultados

En una primera búsqueda se localizaron 2233 artículos. Tras la revisión inicial quedaron 155 artículos de los que se descartaron 103 por diferentes motivos. En enero de 2021 se incluyeron dos artículos más por su importancia, publicados después de la revisión inicial. Finalmente se han incluido 54 estudios en la revisión.

4. Tratamiento

Estrategia de búsqueda

BÚSQUEDA A	**BÚSQUEDA B**
(((wuhan[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND 2019/12[PDAT] : 2030[PDAT]) OR 2019-nCoV[All Fields] OR 2019nCoV[All Fields] OR COVID-19[All Fields] OR SARS-CoV-2[All Fields]) AND	(((wuhan[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND 2019/12[PDAT] : 2030[PDAT]) OR 2019-nCoV[All Fields] OR 2019nCoV[All Fields] OR COVID-19[All Fields] OR SARS-CoV-2[All Fields]) AND
(("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] OR "remdesivir" [Supplementary Concept] OR "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR "Chloroquine"[Mesh] OR "lopinavir-ritonavir drug combination" [Supplementary Concept] OR "Steroids"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR "Respiratory Therapy"[Mesh] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "Interferons"[Mesh] OR "sarilumab" [Supplementary Concept] OR "siltuximab" [Supplementary Concept] OR "INCB018424" [Supplementary Concept] OR "baricitinib" [Supplementary Concept] OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]) AND	(("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] OR "remdesivir" [Supplementary Concept] OR "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR "Chloroquine"[Mesh] OR "lopinavir-ritonavir drug combination" [Supplementary Concept] OR "Steroids"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR "Respiratory Therapy"[Mesh] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "Interferons"[Mesh] OR "sarilumab" [Supplementary Concept] OR "siltuximab" [Supplementary Concept] OR "INCB018424" [Supplementary Concept] OR "baricitinib" [Supplementary Concept] OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]) AND

BÚSQUEDA A	BÚSQUEDA B
("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])	(Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])

Resultados

En PubMed hasta fecha 30/10/2020 con la estrategia de búsqueda A (descriptores de COVID-19 + descriptores de tratamiento + filtro de edad), 2020 se hallaron 627 publicaciones; con la estrategia de búsqueda B (descriptores de COVID-19 + descriptores de tratamiento + filtro de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas) 881 publicaciones. En Cochrane, con fecha inicial hasta 11/09/2020, 24 revisiones sistemáticas y 1293 ensayos. Se preseleccionaron 181 publicaciones para lectura abstract, ampliándose de nuevo la búsqueda con fecha 12/01/2021, añadiéndose 29 publicaciones más. Se seleccionaron los ensayos clínicos sobre tratamiento realizado en menores de 18 años, en caso de no encontrar ensayos del fármaco estudiado en población pediátrica se valoraron de forma exclusiva ensayos clínicos, considerados de calidad, aleatorizados. Se realizó valoración completa inicial de 76 artículos, ampliándose la selección posteriormente en cada apartado de tratamiento tras la obtención de publicaciones a través de referencias bibliográficas.

5. Actividades preventivas

5.1. Mascarillas

Estrategia de búsqueda

(("coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2" [All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "cov"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]))

AND

(((("masks"[All Fields] OR "mask"[All Fields]) OR ("facemask"[All Fields] OR "facemasks"[All Fields]) OR ("respirator s"[All Fields] OR "respirator"[All Fields] OR "respirators"[All Fields])) AND

(("surgical"[All Fields] OR "N95"[All Fields] OR "FFP2"[All Fields] OR "FP2"[All Fields] OR "NK95"[All Fields]) OR ("clothing"[All Fields] OR "textiles"[All Fields] OR "cloth"[All Fields] OR "hygienic"[All Fields])))

Resultados

Se encontraron 2653 referencias. Tras la revisión inicial del título y resumen se descartaron 2604 por estar duplicadas o no responder a las preguntas planteadas. De los 49 estudios que se revisaron a texto completo finalmente se incluyeron en nuestra revisión 8 estudios, de ellos 3 revisiones sistemáticas con metanálisis. De los 49 estudios que se revisaron a texto completo finalmente se incluyeron en nuestra revisión 8 estudios, de ellos 3 revisiones sistemáticas con metanálisis.

5.2. Recién nacido, lactancia materna, transmisión perinatal

Estrategia de búsqueda

Se realiza búsqueda en PubMed, EMBASE, Cochrane, Trip database, WOS y L-OVE de Epistemonikos con los siguientes descriptores:

(("wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields]) AND 2019/12/01:2030/12/31[Date - Publication]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields]) OR "2019nCoV"[All Fields] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "review"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields] OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "newborns"[All Fields] OR "newborn s"[All Fields]) OR ("breast feeding"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "feeding"[All Fields]) OR "breast feeding"[All Fields])) AND ("2019/09/13 00:00":"3000/01/01 05:00"[Date - Publication] AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "review"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])))

Resultados

Se seleccionaron inicialmente 280 estudios. De ellos, finalmente se incluyeron 10 estudios para la transmisión vertical, tres estudios para la eficacia de medidas preventivas y tres estudios sobre la transmisión con la lactancia materna.

5.3. Colegios

Estrategia de búsqueda

((wuhan[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND 2019/12[PDAT] : 2030[PDAT]) OR 2019-nCoV[All Fields] OR 2019nCoV[All Fields] OR COVID-19[All Fields] OR SARS-CoV-2[All Fields]) AND AND (((""child""[MeSH Terms] OR ""child""[All Fields] OR ""children""[All Fields] OR ""child s""[All Fields] OR ""children s""[All Fields] OR ""childrens""[All Fields] OR ""childs""[All Fields]) AND ((""educational status""[MeSH Terms] OR (""educational""[All Fields] AND ""status""[All Fields]) OR ""educational status""[All Fields] OR ""schooling""[All Fields] OR ""education""[MeSH Terms] OR ""education""[All Fields] OR ""school s""[All Fields] OR ""schooled""[All Fields] OR ""schools""[MeSH Terms] OR ""schools""[All Fields] OR ""school""[All Fields]) AND ""school closure""[All Fields]))"

Resultados

Se encontraron un total de 217 referencias, a fecha 1/11/20, que tras leer el título y el resumen y descartar los duplicados se quedaron en 32. Tras la lectura completa de esos 32 estudios, seleccionamos finalmente 17, de los cuales seis eran revisiones sistemáticas narrativas, de las que extrajimos los estudios que se ajustaban a nuestras preguntas. Finalmente analizamos e incluimos en una tabla de evidencia 10 estudios, 9 de los cuales ofrecían resultados cuantitativos. En las primeras semanas de enero actualizamos la búsqueda, añadiendo 9 estudios individuales más obtenidos a partir de una revisión sistemática actualizada.

6. Vacunas

Estrategia de búsqueda

BÚSQUEDA A	BÚSQUEDA B	BÚSQUEDA C
(("wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields]) AND 2019/12/01:2030/12/31[Date - Publication]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields]) OR "2019nCoV"[All Fields] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]))	CLINICAL QUERIES (((((wuhan[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND 2019/12[PDAT] : 2030[PDAT]) OR 2019-nCoV[All Fields] OR 2019nCoV[All Fields] OR COVID-19[All Fields] OR SARS-CoV-2[All Fields])) **AND**	((((wuhan[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND 2019/12[PDAT] : 2030[PDAT]) OR 2019-nCoV[All Fields] OR 2019nCoV[All Fields] OR COVID-19[All Fields] OR SARS-CoV-2[All Fields])) **AND**
("vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccin"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "vaccinable"[All Fields] OR "vaccinal"[All Fields] OR "vaccinate"[All Fields] OR "vaccinated"[All Fields] OR "vaccinates"[All Fields] OR "vaccinating"[All Fields] OR "vaccinations"[All Fields] OR "vaccinations"[All Fields] OR "vaccinator"[All Fields] OR "vaccinators"[All Fields] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccined"[All Fields] OR "vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields] OR "vaccins"[All Fields]) AND	((vaccine))) **AND**	(("vaccine"))

BÚSQUEDA A	BÚSQUEDA B	BÚSQUEDA C
"2020/11/08 06:03":"2020/11/15 03:48"[Date - MeSH]	(Therapy/Narrow[filter])	

Resultados

En octubre de 2020 ya había 11 ECAs y en diciembre del mismo año se publicó el primer ECA de fase 3. Finalmente, en esta publicación se han incluido los 27 ECAs publicados hasta el 21 de marzo de 2021, de los cuales 7 corresponden a fase 3 y 20 a fases 1, 2 o 1 y 2, ya que en muchas ocasiones las fases 1 y 2 se han solapado en el mismo ECA.

Glosario de términos y abreviaturas

AAP	Academia americana de Pediatría
ACE2	Enzima convertidora de la angiotensina 2
ACIP	*Advisory Committee on Immunization Practices*
AEMPS	Agencia Española del medicamento y productos sanitarios
AEP	Asociación Española de Pediatría
AGEMED	Agencia Española del Medicamento
Alfa (α)	Coeficiente que mide la disminución diaria de casos nuevos
BFE	Eficacia de filtración bacteriana
BNP	Péptido natriurético cerebral
CASP	*Critical Appraisal Skills Programme*
CCP	Cociente de probabilidad positiva
CDC	Centro de Control y prevención de Enfermedades (*Center for Disease Control*)
CEBM	*Center for Evidence Based Medicine*
CLIA	*Chemiluminescence immunoassay*
CoV	Coronavirus
COVID-19	Enfermedad causada por Coronavirus SARS-CoV-2
CP	Cociente de probabilidad
CPN	Cociente de probabilidad negativo
CPP	Cociente de probabilidad positivo
CRI	Cociente de riesgos instantáneo (Hazard Ratio)
DME	Diferencia de medias estandarizada
E	Especificidad
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECDC	*European Center for Disease Control*
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EE. UU.	Estados Unidos de América
EF	Eficiencia de filtración
ELISA	*Enzyme-linked immunosorbent assay*

EMEA	*European Medicines Agency*
EPA/UNESPA:	*European Paediatric Association*
FDA	*Food and Drug Administration*
FFP	*Filtering face piece* (mascarilla autofiltrante)
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
GC	Grupo control
GI	Grupo de intervención
GMR	*Geometric mean ratio* (razón de media geométrica)
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*
GT-PBE	Grupo de trabajo de pediatría basada en la evidencia
HZ	Hazard ratio (cociente de riesgos instantáneo)
IA	Incidencia acumulada
IC	Intervalo de confianza
IC 95	Intervalo de confianza del 95%
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IHAN	Iniciativa para la humanización en la asistencia al parto y la lactancia
IRA	Infección respiratoria aguda
Kpa	Presión de resistencia a la salpicadura (medida en kilopascal)
LDH	Lactato deshidrogenasa
LFIA	*Lateral flow immunoassay*
LIPS	*Luciferase immunoprecipitation system*
MA	Metanálisis
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus (MERS-CoV)
MS	Ministerio de Sanidad
N	Tamaño muestral
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*

NND	Número necesario para dañar
NNT	Número necesario a tratar
NT-proBNP	N-terminal del propéptido natriurético cerebral
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio (razón de probabilidades)
Ora	Odds ratio ajustada
Pa/cm²	Medida de respirabilidad. Presión diferencial (Pascal/cm²)
PAR	Prueba antigénica rápida
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PICO	paciente, intervención, comparación y resultados (outcome)
Ppos-	Probabilidad postprueba negativa
Ppos+	Probabilidad postprueba positiva
R0	Número reproductivo básico (coeficiente de reproducción de la epidemia)
RIQ	Rango intercuartílico
RR	Riesgo relativo
RRR	Reducción del riesgo relativo
rRT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa, con transcripción inversa, rápida
RS	Revisión sistemática
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa, con transcripción inversa
S	Sensibilidad
SARS	Síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus (SARS-CoV)
SARS-CoV-2	Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave COVID-19
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SIGN	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
SIM-PedS	Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico por SARS-CoV-2
TCZ	Tocilizumab
TLC	Tasa de letalidad de casos (case fatality rate)
TLI	Tasa de letalidad por infección (infectious fatality rate)
Tto	Tratamiento
UCI	Unidad de cuidados intensivos

ufc/g	Limpieza microbiana (unidades formadoras de colonias/gramo)
VM	Ventilación mecánica
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VN	Verdaderos negativos
VP	Verdaderos positivos
VSG	Velocidad de sedimentación globular.