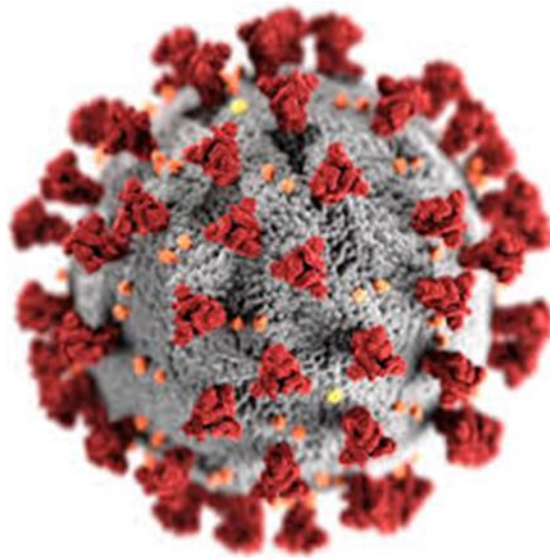


COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia



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

31 de marzo de 2021

Índice

Índice	2
Introducción	5
Objetivos	6
Grupo de trabajo. Autoría y colaboraciones.....	7
Pediatras de Atención Primaria	7
Pediatras de Atención Hospitalaria	7
Preguntas para responder.....	8
Resumen de la calidad de la evidencia y recomendaciones	11
Metodología.....	24
A.- Constitución del grupo elaborador de la guía.	24
B.- Formulación de preguntas clínicas	24
C.- Búsqueda y selección de la evidencia científica	24
D.- Evaluación y síntesis de la evidencia y graduación de las recomendaciones	26
E.- Plan de Actualización.....	27
Bibliografía	29
Conflicto de intereses.....	30
Resultados	31
1. Epidemiología	32
Preguntas para responder	32
1.1. ¿Cuál es la seroprevalencia de contacto con el virus SARS-CoV-2?	32
1.2. ¿Cuál es la incidencia de enfermedad clínica COVID-19?	33
1.3. ¿Cuál es la tasa global de mortalidad/letalidad por COVID-19.....	34
1.4. ¿Cuáles son los mecanismos de transmisión del virus SARS-CoV-2?	35
1.5. Factores de riesgo que predisponen a desarrollar COVID-19.....	42
Bibliografía	47
2. Clínica	54
Preguntas para responder:	54
2.1. ¿Qué síntomas y signos presentan los niños tras la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19?	54

2.2.	¿Cuál es la prevalencia de cada síntoma en niños con infección por COVID-19 confirmada?	58
2.3.	¿Qué casos con infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 deberían derivarse al hospital?	63
2.4.	¿Existen secuelas o complicaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 en la edad pediátrica?	66
2.5.	¿Cuál es la clínica neonatal tras la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19?	74
	Bibliografía	77
3.	Pruebas diagnósticas	81
	Preguntas para responder	81
3.1.	¿Cuál es la utilidad de las pruebas microbiológicas disponibles?	82
3.2.	¿Cuál es la utilidad de las pruebas serológicas disponibles?	89
3.3.	¿Qué alteraciones analíticas se producen en los niños con COVID-19?	91
3.4.	¿Qué alteraciones radiológicas y ecográficas podemos encontrar en los niños con COVID-19?	92
	Bibliografía	93
4.	Tratamiento	97
	Preguntas para responder	97
4.1.	¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, hidroxicloroquina o cloroquina son eficaces?	97
4.2.	¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, los corticoides son eficaces?	102
4.3.	¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, tocilizumab es eficaz?	112
4.4.	¿En pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 el plasma hiperinmune o las inmunoglobulinas, son eficaces?	116
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?	119
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?	120
4.7.	Intervenciones no analizadas	124

Bibliografía	125
5. Prevención	132
Preguntas para responder	132
5.1. Mascarillas	132
5.2. Transmisión vertical, lactancia y medidas preventivas	145
5.3. Colegios	151
Bibliografía	156
6. Vacunas	162
Preguntas para responder	162
6.1. ¿Cuál es el estado actual del proceso de fabricación de la vacuna contra la COVID-19?	162
6.2. ¿Cuál es la eficacia y efectividad de la vacunación contra el SARS-CoV-2?	163
6.3. Duración de la inmunidad inducida por la vacunación contra el SARS-CoV-2	168
6.4. Efectos adversos que se derivan de la vacunación contra el SARS-CoV-2	168
6.5. ¿Qué pauta de vacunación es la más adecuada?	170
6.6. ¿Qué grupos de población deberían recibir la vacuna contra el SARS-CoV-2? ..	170
Bibliografía	173
Anexos. Tablas de síntesis de la evidencia y de valoración de sesgos.	176
Búsqueda bibliográfica	303
Glosario de términos y abreviaturas	310

Documento en revisión externa.

Introducción

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan (China) se describieron los primeros casos de una nueva enfermedad, inicialmente descubierta por producir un síndrome respiratorio agudo severo. La investigación llevada a cabo en estos pacientes constató que el agente etiológico era un virus perteneciente a la familia de los Coronaviridae. Se le asignó el nombre de SARS-CoV-2. A la enfermedad producida por el mismo se le llamó COVID-19 (acrónimo de *Coronavirus Disease*, correspondiendo el 19 al año de su aparición)^{1,2}.

Desde su primera descripción, la COVID-19 se ha extendido por todo el planeta. La Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo una declaración oficial de pandemia el 11 de marzo de 2020³. El 22 de febrero 2021 la OMS informa de la existencia de 111 102 016 casos confirmados con 2 462 911 fallecimientos en todo el mundo⁴.

En España la COVID-19 está teniendo un enorme impacto. Según el Ministerio de Sanidad, hasta el 22 de febrero de 2021 se han registrado 3 121 687 casos y 66 704 fallecimientos⁵. La propagación de la enfermedad en nuestro país ha sido de tal magnitud que el Gobierno declaró el 14 de marzo el estado de alarma que fue levantado transitoriamente el 21 de junio. En las dos olas de pandemia siguientes (septiembre 2020 - noviembre 2020 y diciembre 2020 hasta ahora) ha sido necesario volver a limitar la movilidad de los españoles dentro del marco legal del estado de alarma.

El impacto de la COVID-19 en la vida cotidiana de los ciudadanos de los países afectados ha sido y es de enormes proporciones. Los casos diagnosticados precisan de medidas de aislamiento que inciden sobre la actividad de la persona afectada, limitando su capacidad laboral y pudiendo producir problemas de índole psicológico además de los propios de la enfermedad. Lo mismo se puede decir de los contactos de un caso diagnosticado, que se han de ver sometidos a las mismas medidas de aislamiento.

El impacto sobre la actividad económica de los países es también de primera magnitud. La COVID-19 está produciendo efectos muy negativos al verse forzados a cerrar comercios e industrias obligando a paralizar la actividad económica, dando lugar a un incremento de las tasas de paro con toda la problemática social y repercusión individual sobre la vida de las personas que ello conlleva. Se han de añadir los problemas de todo tipo derivados del cierre de escuelas y universidades.

La COVID-19 está presente entre nosotros y va a continuar durante un tiempo que esperamos no sea largo. La aparición de nuevas vacunas y los resultados preliminares de la vacunación de una pequeña parte de la población mundial permiten vislumbrar un posible fin a medio plazo⁶.

La investigación sobre la COVID-19 es ingente. Este hecho, junto a la repercusión que la enfermedad está teniendo en todo el planeta – y en nuestro país en particular – ha motivado que el Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría (AEP) y de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) haya decidido elaborar un

documento sobre la evidencia disponible de la COVID-19 en población pediátrica (0-18 años), abordando todos los aspectos de la enfermedad: epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento, prevención y vacunas.

Objetivos

Este documento tiene como objetivos generales:

1. Determinar la incidencia real de la COVID-19 en España en la población pediátrica.
2. Determinar las características clínicas y la evolución de la COVID-19 en la población pediátrica.
3. Establecer la validez de las pruebas complementarias para efectuar el diagnóstico de la COVID-19 en población pediátrica.
4. Establecer qué medidas son más eficaces para la prevención de la enfermedad en población pediátrica.
5. Determinar el grado de eficacia de diversos tratamientos farmacológicos en la población pediátrica con enfermedad COVID-19.
6. Determinar la eficacia de las vacunas frente a la COVID-19 en la población pediátrica.

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 Martín 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

Preguntas para responder

1. Epidemiología

- 1.1. ¿Cuál es la seroprevalencia de contacto con el virus SARS-CoV-2?
- 1.2. ¿Cuál es la incidencia de enfermedad clínica COVID-19?
- 1.3. ¿Cuál es la tasa global de mortalidad/letalidad por COVID-19?
- 1.4. ¿Cuáles son los mecanismos de transmisión del virus SARS-CoV-2?
- 1.5. Factores de riesgo que predisponen a desarrollar COVID-19.

2. Clínica

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

3. Diagnóstico

- 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 hacer PCR, sirve para la confirmación del diagnóstico?
- 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?
- 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?
- 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?

4. Tratamiento

- 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, el tocilizumab es eficaz?
- 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, azvudina, leflunomida, ribavirina y calcifediol) son eficaces?
- 4.7. Intervenciones no analizadas.

5. Prevención

- 5.1. Mascarillas
 - 5.1.1. ¿Son efectivas las mascarillas (quirúrgicas/FFP2, N95 o similar) 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. Transmisión vertical, lactancia y medidas preventivas
 - 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 medidas 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?

6. Vacunas

- 6.1. ¿Cuál es el estado actual del proceso de fabricación de la vacuna 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?

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 1437/100 000 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 31,90/100 000 habitantes
Calidad moderada	La tasa global de mortalidad por COVID-19 en España es de 146,40/100 000 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: 2,16%; 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 para el contagio en adultos. 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, la fiebre es el síntoma más frecuente.
Calidad baja	En pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en el medio de urgencias/hospitalario, uno de cada cuatro niños presenta síntomas respiratorios, sobre todo de vías altas.

Calidad baja	En pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en el medio de urgencias/hospitalario los síntomas digestivos, generales y neurológicos tienen una frecuencia superior al 10%.
Calidad baja	En pacientes pediátricos con COVID-19, los síntomas más frecuentes fueron los respiratorios (80%), sobre todo de vías altas.

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 y la tos (pacientes mayoritariamente hospitalarios del inicio de la pandemia)
Calidad baja	Los síntomas aislados asociados a infecciones del tracto respiratorio superior (rinorrea-congestión nasal y odinofagia) son los más notificados
Calidad baja	El síntoma del tracto respiratorio inferior más frecuente es la dificultad respiratoria-disnea y a nivel digestivo el dolor abdominal
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 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 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 [IC 95: 1,34 a 2,11]).
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 (OR a: 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	Tener enfermedad crónica triplica el riesgo de gravedad, (OR: 2,80 [IC 95: 1,74 a 4,48]). No hay evidencia sobre otros factores de riesgo asociados.
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 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 (> 38°C) 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	El paciente con datos de gravedad, con infección o con antecedente de 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 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), 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	Casi la mitad de los niños diagnosticados de SIM-PedS presentan hipotensión arterial y un 38% shock.
Calidad baja	En los pacientes con SIM-PedS aparece disfunción del ventrículo izquierdo en un 35% de los pacientes, dilatación o aneurisma coronario en un 21% y miocarditis en un 17%.
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	Precisa ingreso en UCI un 9% de los pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19. No hay datos fiables para conocer el riesgo poblacional de ingreso en UCI.
Calidad moderada	De los ingresos en UCI, el 35% son por SIM-PedS y el 28% por 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 la presencia de comorbilidad, el sexo masculino, la raza negra 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]).
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 es una complicación rara en la edad pediátrica. Afecta a entre 1 y 4 de cada 100 pacientes sintomáticos, mayoritariamente hospitalizados.
Calidad baja	Las complicaciones neurológicas están poco descritas en las series publicadas. En pacientes graves, se estima una incidencia de convulsiones de un 3% y de encefalitis de un 12%.
Calidad baja	La mortalidad en pacientes ingresados por COVID-19 es de 413 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 (entre 104 y 280 por cada 100 000 pacientes).
Calidad baja	Se han publicado sólo casos aislados de pacientes pediátricos con síntomas persistentes meses tras la enfermedad aguda (dolor torácico, disnea, fatiga, tos, síntomas digestivos, dolores óseos o musculares, síntomas neuropsicológicos).

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 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) tengan 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/baja

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 95: 99,4 a 99,9). En adultos se estima una sensibilidad de 56,2% (IC 95: 29,5 a 79,8) y una especificidad de 99,5% (IC 95: 98,1 a 99,9).

Débil a favor	Se recomienda que la realización de prueba de antígenos rápida 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.
---------------	---

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 pediátricos 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
------------------	---

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. Tocilizumab:

Calidad moderada	Existe evidencia indirecta de calidad moderada de que no disminuye la mortalidad y de calidad baja de que no tiene efecto en medidas combinadas de gravedad (muerte, ventilación mecánica y/o no invasiva).
------------------	---

Débil en contra	Se recomienda no usar tocilizumab en pacientes pediátricos con COVID-19.
-----------------	--

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. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS) asociado a la infección por SARS-CoV-2:

Calidad muy baja	No existe evidencia que evalúe la eficacia de los distintos tratamientos empleados en el tratamiento del paciente con SIM-PedS asociado a la infección por SARS-CoV-2. Estudios observacionales sugieren que la combinación de inmunoglobulinas intravenosas y metilprednisolona sería más eficaz que el uso aislado de inmunoglobulinas intravenosas.
------------------	--

Débil a favor	Se recomienda valorar usar inmunoglobulinas intravenosas asociadas a metilprednisolona en el tratamiento del SIM-PedS asociado a la infección por SARS-CoV-2.
---------------	---

4.6. 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 remdesivir y calcifediol han mostrado resultados favorables. La evidencia sobre remdesivir es incierta, a favor para disminución de la mortalidad, pero no para evitar la ventilación mecánica. Calcifediol debería ser valorado en más estudios antes de emitir recomendaciones generales para su uso en la práctica clínica.
------------------	---

	No se pueden emitir recomendaciones sobre el uso de remdesivir o calcifediol en pacientes COVID-19.
Débil en contra	Se recomienda no usar el resto de tratamientos: ritonavir/lopinavir, favipiravir, umifenovir, ácido alfa-lipoico, baloxavir-marboxil, bavitina, alfa-interferón, ruxolitinib, colchicina, febuxostat, beta 1a-interferón, azivudina, leflunomida, ribavirina.

5. Prevención

5.1. Mascarillas

¿Son efectivas las mascarillas (quirúrgicas/FFP2, N95 o similar) para disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19 en niños?

Calidad baja	Existe evidencia discordante sobre la eficacia de las mascarillas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 entre los resultados de los ensayos clínicos y los estudios observacionales: mientras los ensayos clínicos no demuestran efectividad, los estudios observacionales encuentran un efecto preventivo importante.
--------------	--

Débil a favor	Se recomienda el uso de mascarilla quirúrgica, FFP2, N95 o similar 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 escasa evidencia que no sugiere la 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

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	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
-----------------	--

6. Vacunas

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

Se han publicado 28 ECAs, 7 de ellos con resultados de la fase 3 de la investigación de cuatro vacunas

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

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 son suficientemente robustos, pero no muestran menor eficacia o seguridad que en grupos de edad más jóvenes
------------------	--

No hay datos de inmunogenicidad o eficacia en niños

6.3. ¿Qué duración tiene 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

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

Calidad moderada	Las vacunas han mostrado que son seguras, con efectos secundarios transitorios, generalmente leves o moderados, sin diferencia con los grupos control
------------------	---

No hay datos de seguridad en niños

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

No se dispone de comparaciones de pautas postcomercialización, por lo que las vacunas deben administrarse con la pauta indicada en la ficha técnica de cada una de ellas

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

Sería deseable que toda la población recibiese alguna de las vacunas contra la COVID-19

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 Salud⁷.

Para la evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de recomendación se han seguido las directrices metodológicas GRADE⁸.

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 (EMA; <http://www.ema.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.recursoscscientificos.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 RoB⁹, para los estudios no aleatorizados, Robins-I¹⁰ (propuesto por la colaboración Cochrane); para las preguntas de tipo diagnóstico, el instrumento QUADAS II¹¹, 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 requieran, 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 factibilidad⁷.

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)	Asociación Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5, basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1)
Moderada		Muy importante (-2) Inconsistencia (-1) Evidencia directa	Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR >5 o <0,2) basado en estudios sin posibilidad de sesgos (+2)
Baja	Estudios observacionales	Alguna incertidumbre (-1) Gran incertidumbre (-2) Datos imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)
Muy baja	Otros tipos de diseño	Sesgo de publicación Alta probabilidad (-1)	Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)

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 médico 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 mensual para incorporar evidencia reciente de calidad alta o que implique cambios en las recomendaciones, que se incorporarán

como anexos al documento. Cada tres meses 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. Para las actualizaciones mensuales se recurrirá a alertas automáticas vinculadas a las búsquedas bibliográficas y para las trimestrales se realizará una actualización manual de las mismas búsquedas. 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 12 October 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 de contacto 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 de contacto 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 la población general y menos aún en la edad pediátrica¹. Entre ellos, se destaca el español ENE-COVID-19², de nivel nacional, sobre una muestra estratificada significativa, realizado a finales de junio de 2020. Estimó en un 4,9% (Intervalo de confianza 95% [IC 95]: 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% (IC 95: 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 calidad³⁻⁹, así como recientes revisiones sistemáticas¹⁰, alguna con metanálisis¹¹ que resumen los datos más consistentes a nivel mundial. Esta última¹¹, analiza los 51 estudios de mejor calidad, hasta octubre de 2020, obteniendo una estimación de la seroprevalencia global de 5,3% (IC 95: 4,2 a 6,4) y en los menores de 19 años, de 1,56% (IC 95: 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 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de menores recursos. La revisión de los autores de Taiwán¹⁰ 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”, calculada alrededor de un 67%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 mundo¹³. 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 comienzos del año 2021:

Incidencia acumulada: 1437,01/100 000 habitantes (habs.). Esta sería considerable como incidencia anual, al menos la del primer año de diseminación del SARS-CoV-2 por el mundo. En España la cifra es casi 5 veces mayor: 6779,72/100 000 habs.

Incidencia en los últimos 7 días: 32,99/100 000 habitantes (84,60/100.000 en España). (Cálculo del autor a fecha 25/02/2021 para una población mundial de 7808,54 millones de habs.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 actualización¹⁵ 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 norteamericano¹⁶, ofrecía unas tasas de incidencia sobre población general de 51,1/100 000 hab. en menores de 9 años y de 117,3/100 000 hab. en la franja de 10 a 19 años.

Beeching *et al.* en su revisión narrativa¹ 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 OMS¹³: A fecha 25/02/2021 la tasa de mortalidad acumulada mundial es 31,90/100 000 hab. y la de España 146,40/100 000 hab.

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 25/02/2021 fue 2,22% y la española 2,16%.

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 metanálisis¹⁷, sobre los 24 mejores estudios, de 269 analizados hasta junio de diversos países, concluye que la TLI global es 0,68% (IC 95: 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 denominador² y con los de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y del Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo) para el numerador¹⁸. Estiman una TLI española, a finales de junio, de 0,8% (IC 95: 0,8 a 0,9) con los datos de RENAVE y de 1,1% (IC 95: 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 pediátrica¹⁵. En dos recientes estudios se informa de TLC más altas de hasta 0,28%^{19,20}

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^{21,22}, 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 hab. y una TLC de 0,0094%.

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-2²³⁻²⁶. 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 $< 100 \mu\text{m}$. 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 fuerte 50 veces más)²⁹. Tanto los *Centers for Disease Control and Prevention* CDC²⁶ 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 el contacto 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 OMS²³ 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 aerosoles³¹, 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 alvéolos³¹. 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-2²⁷ y otros cuestionan la relevancia de este hecho^{33,28}. Esta vía de contagio se considera minoritaria^{34,24}, 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 heces¹⁷. 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 conclusión³⁰. 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 sangre³⁰.

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 virus³⁰. 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 granjas³⁰.

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 OMS²³, 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, iglesias³⁹ y otras localizaciones⁴⁰. 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 masificados⁴⁰.

La eficacia demostrada de las máscaras en la prevención del COVID-19^{41,35} corroboran el papel principal de la vía respiratoria en la transmisión de la infección.

Parece que puede haber factores virales que favorecen la infección. Mutaciones del SARS-CoV-2, como la D614G, podrían ser más agresivas que el virus salvaje, pero aún no hay datos concluyentes en este aspecto³⁰. Recientemente se ha detectado una mutación en Reino Unido con mayor capacidad de contagio (incremento del número básico de reproducción [R_0] en 0,4) aunque no de virulencia⁴².

El riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 depende de factores relacionados con el emisor, con el receptor y con el escenario^{31,43}:

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 transmisión de 10 días⁴⁴.

- 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^{19,20}. El periodo de contagio disminuye de forma notable a partir de los 7 días del inicio de los síntomas⁴⁴. En pacientes hospitalizados con enfermedad grave el tiempo de contagio es superior (máximo 20 días).⁴⁵
- 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 se correlaciona de forma inversa con la humedad⁴⁶. Lin *et al.* en un estudio reciente⁴⁷ 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^{46,47}.

El periodo de incubación dura 3–9 días^{19–23}, con una media de 5,2 días, aunque puede oscilar entre 0–24 días. 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 enfermedad⁴⁴. 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.*⁴⁸, 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 enfermedad⁴⁴, o la detección de virus capaces de infectar en las muestras hasta solo el 8º día de enfermedad en pacientes con enfermedad leve a moderada⁴⁹, 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 horas⁵⁰.

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 hecho³⁰.

Transmisión en pacientes asintomáticos. El SARS-CoV-2 puede transmitirse desde individuos asintomáticos, aunque es menos frecuente. Se desconoce el momento de máxima infectividad de estos individuos⁵¹. Modelos matemáticos realizados en China y Singapur estiman que el porcentaje de transmisión desde individuos asintomáticos o presintomáticos sería entre un 48-62%⁵². Yanes Lane *et al.*⁵³ 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 fueron asintomáticas 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) fueron asintomáticos 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 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 estudios³⁵. VoPham *et al.*⁵⁴ 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 al.* 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 secundarios⁵⁵.

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^{56, 57}. La carga viral en el momento del contagio parece que es un factor importante para determinar el riesgo de este, 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.*⁵⁸ 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 (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.*⁵⁹, 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)⁶⁰. 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 convivientes⁶⁰⁻⁶². En los casos de super 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 comunes⁵⁹.

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

- Transmisión vertical madres-hijos: ver en capítulo de prevención.
- Lactancia materna: ver en capítulo de prevención.
- La transmisión en eventos públicos (funerales, bodas, 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.^{63,39,40}
- La transmisión en colegios: ver en capítulo de prevención.
- Contaminación: algunos autores han analizado la relación de la infección por SARS-CoV-2 con la contaminación⁶⁴. Filippini *et al.* encontraron una correlación de la incidencia de enfermedad con los niveles de óxido nítrico medidos por satélite, reflejo indirecto de la polución. La polución podría interferir en la transmisión del SARS-CoV-2 por dos vías: la cantidad de partículas suspendidas en el aire y los efectos inflamatorios de la polución 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.
- Carteni *et al.*⁶⁵ 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.*⁶⁶ estudiaron la incidencia de COVID-19 en niños 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.*⁶⁷ 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 metanálisis⁶⁸ 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 años⁶⁹⁻⁷¹.

Ludvigsson *et al.*⁷² 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.*⁷³ 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.

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 China⁷⁴, 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)⁷⁵ 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-contróles⁷⁶ 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 sustancias (OR: 1,38 [IC 95: 1,08 a 1,76]) y esquizofrenia (OR: 1,72 [IC 95: 1,47 a 2,02]).

Una RS de 97 estudios en personal sanitario (N= 230 389), hasta julio de 2020⁷⁷, 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).

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)^{78,79} (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-19⁸⁰. Un estudio similar en Brasil⁸¹ 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 2020⁸², 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 abdominal⁸³ 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 pandemia⁸⁴ 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. 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 viento⁸⁵.

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 claras⁸⁶.

Un estudio en Corea⁸⁷ 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)⁸⁸. Por el contrario, otro estudio⁸⁹ 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 2020⁹⁰ 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).

Por otro lado, el hábito de fumar ha resultado sorprendente ya que aparece como factor protector. Un estudio en Grecia⁹¹ 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.

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 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 Hu⁷⁴, 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 contraer infección que los niños menores de 14 años (OR: 5,52 [IC 95: 2,34 a 13,72]).

Un estudio⁹² analiza los niveles de vitamina D en 40 niños ingresados con COVID-19 (entre un mes y 18 años), comparando con 45 niños sanos precedentes 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 sistemática⁹³ 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.

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 1437/100 000 hab.
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 31,90/100 000 hab.
Moderada	La tasa global de mortalidad por COVID-19 en España es de 146,40/100 000 hab.
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: 2,16%; 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 hab. 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. 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. Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19). BMJ Best Pract. BMJ Publishing Group; 2020.
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;11:2150132720942695.
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:e0235417.
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*. 2020:ciaa955.
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 Health*. 2021;9:e257–66.
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.
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.
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.
19. 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.
20. 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.
21. 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>
22. 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>
23. Organización 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]. [cited 2020 Nov 17]. 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 JIqX *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/?vgnnextoid=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]. CDC. 2020 [cited 2020 Dec 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.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://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwio_uiTg7jvAhVRRhUIHe_QCMYQFjAAegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.mscbs.gob.es%2Fprofesionales%2FsaludPublica%2Fccayes%2FalertasActual%2FnCov%2Fdocumentos%2FCOVID19_Aerosoles.pdf&usg=AOvVaw3yHnsGos0uR6eldtBX22i_
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. 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://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwio_uiTg7jvAhVRRhUIHe_QCMYQFjAAegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.mscbs.gob.es%2Fprofesionales%2FsaludPublica%2Fccayes%2FalertasActual%2FnCov%2Fdocumentos%2FCOVID19_Aerosoles.pdf&usq=AOvVaw3yHnsGos0uR6eldtBX22i_

44. 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.
45. 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 Communications.* 2021; 12:267.
46. Mecnas 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.
47. 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.
48. 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.
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. 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).
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. VoPham T, Weaver MD, Hart JE, White M NP. Effect of social distancing on COVID-19 incidence and mortality in the US. *Medrxiv.* 2020;(preprint).
55. 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
56. 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
57. 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.

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Filippini T, Rothman KJ, Goffi A, Ferrari F, Maffei 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
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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. *Medrxiv.* 2020.

74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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>
79. 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>
80. 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.
81. Rezende LFM, Thome B, Schweitzer 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.
82. 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).
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.

88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Yilmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol*. 2020 Dec 1;55(12):3595–601.
93. 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.

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 seleccionaron 18 estudios, 17 originales^{1,2,11-17,3-10} y una RS¹⁸ (Ver Anexo: 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. En relación con el diseño hubo dos estudios de cohortes, uno de casos-controles, 13 estudios transversales de los cuales cuatro 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 mayoría se realizaron en el ámbito hospitalario, con pacientes atendidos en urgencias y de forma mayoritaria, con pacientes ingresados. En 10 estudios hubo pacientes ingresados en planta y UCI. Algunos incluyen entre el total de pacientes casos graves o complicados o pacientes con SIM-PedS^{5,11,13,16}. Hubo representación de pacientes ambulatorios en cinco estudios. El de mayor tamaño fue el de Otto *et al.*⁹, que incluyó pacientes de la red ambulatoria de un hospital de Pensilvania (62% del número total de pacientes (N= 424). El multicéntrico de Götzinger *et al.*⁴ presentó un 13% (N= 582) de datos de atención primaria. DeBiasi *et al.*² incluyen el 75% (N= 177) de pacientes no ingresados atendidos en un hospital de Washington, Korkmaz incluye el 46% (N= 81) de pacientes ambulatorios en un hospital turco y Yonker¹⁶ (N= 67) incluye pacientes atendidos en la urgencia de un hospital de los Estados Unidos de América (EE. UU.) aunque no da datos sobre los ingresos. Por ámbito geográfico el 52% de los pacientes procedían de estudios europeos: un multicéntrico, en el que participaron 25 países incluyendo a España, dos de

Francia, uno de Italia, uno de España y uno de Inglaterra, Escocia y Gales. Siete estudios eran de América: cinco de EE. UU., uno de Cuba y uno de Brasil. Hubo cuatro estudios asiáticos (tres de China, uno de Turquía). Los datos de la RS de Meena proceden de forma mayoritaria de China, Corea y EE. UU.

Se realizó valoración de la calidad de los estudios primarios, 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 tres de ellos^{4,5,13}. La calidad de la RS fue baja por heterogeneidad y sesgo de selección¹⁹. Serie temporal: la mayoría de los datos se obtuvieron antes del 10 de mayo 2020 y sólo cuatro ofrecieron datos posteriores⁹ hasta el 1 de junio,¹¹ hasta el 21 de junio,^{5,13} 25 julio 2020. En los 17 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 y en los cuatro estudios en los que no todos los pacientes tuvieron RT-PCR positiva^{3,8,11,16}, el porcentaje de negativos fue inferior al 20% y se complementó con otros métodos diagnósticos (serología y/o TC pulmonar). En la RS, 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)²⁰, 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.

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 56% 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 56,5% de los pacientes (2360/4173). Se describió en todos los estudios, aunque en uno de ellos¹ constaba como variable recogida en la metodología, no se aportaba en los resultados la frecuencia del síntoma. La fiebre en un estudio se recogió como “fiebre/ escalofríos”⁵ y en algunos se definió como temperatura $>37,3^{\circ}\text{C}$ ⁶ o $>37,5^{\circ}\text{C}$ ⁷.

Los síntomas respiratorios fueron los segundos en frecuencia, con un 22,1% (3844/17427). Se describieron en todos los estudios. Todos los pacientes incluidos en nuestra revisión 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, congestión nasal, estornudos, infección de 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 ambulatorios⁴ 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^{7,16}. La frecuencia de datos de infecciones de vías altas agrupados (tos, odinofagia, rinorrea, congestión nasal, estornudos, otalgia e infección de tracto respiratorio superior) fue de 27,6% (2919/10 576). Los síntomas relacionados con infecciones de vías aéreas inferiores (dificultad respiratoria/ disnea, dolor torácico, infección de tracto respiratorio inferior, apnea, sibilancias, retracción torácica e hipoxemia) fueron menos frecuentes: 13,3% (910/6824).

Los síntomas digestivos se describieron de distinta manera según los estudios (síntomas digestivos en general (sin especificar), dolor abdominal, diarrea, vómitos, vómitos o diarrea), fueron los terceros en frecuencia: 17,4% (1529/8770). Se describen en todos los estudios. La afectación digestiva general se nombra en varios estudios^{3,4,9,14}, en algunos se indicaba afectación gastrointestinal^{3,4}, dos especificaron que se incluían pacientes con vómitos, diarrea o dolor abdominal¹⁰ o con vómitos y diarrea¹⁴ pero sin aportar las frecuencias específicas por síntoma. En este apartado están incluidos dos de los estudios de mayor tamaño y con más datos de población ambulatoria^{4,9}.

Los síntomas generales con 11% (489/4446), incluyeron fatiga o alteración del estado general, fatiga o mialgias, fatiga, mialgias, artralgias, la alteración del estado general o la alteración de la alimentación. Se describieron en 8 estudios^{3,6-9,12,13,18} y ninguno incluyó población ambulatoria. Las alteraciones de la alimentación incluían problemas de alimentación⁵, dificultad en la alimentación³ o rechazo¹². Los síntomas neurológicos con un 10% (533/5326), incluyeron la afectación neurológica global, cefalea, convulsiones, alteración del nivel de conciencia, anosmia, ageusia y “anosmia o ageusia”. Se describieron en 12 estudios^{2,3,18,4,6,8,9,11-13,17} incluyendo los cinco con población ambulatoria. La afectación neurológica global se describió en un estudio de 27 pacientes⁸ e incluía hipotonía. La presencia de exantemas o la afectación de mucosas se describió en el 9,8% (80/1843). Hubo datos de afectación cutánea en cuatro estudios^{8,11-13}. En un estudio⁸ los exantemas estaban incluidos en alteraciones del color de la piel con exantemas y piel moteada. La afectación de mucosas incluía los datos de conjuntivitis, secreción conjuntival o hiperemia y se describió en 5 estudios^{7,11-14}. 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^{5,11,13,16}, tres de las cuales sólo incluyeron pacientes hospitalarios^{5,11,13}. 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 7,1% (41/578), se describieron en cinco estudios^{1,3,8,11,12}, fueron taquicardia, shock, hipotensión, miocarditis y enfermedad de Kawasaki (EK). Uno de los estudios en los que se notificaron casos de miocarditis y EK⁸, se realizó antes de la descripción del SIM-PedS. Todas las series que contenían estos datos fueron de pacientes ingresados. Las adenopatías fueron el signo menos detectado con un 2,3% (15/651), describiéndose sólo en un estudio¹³ de pacientes ingresados.

En nuestra revisión el síntoma más frecuente fue la fiebre con 56,5%, seguida de los síntomas respiratorios (22,1%), los síntomas digestivos (17,4%), los generales (11%) y los neurológicos (10%). Se han comparado los resultados de nuestra revisión con un estudio de ámbito comunitario realizado por King *et al.* en Alberta (Canadá)²⁰, 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 de nuestra revisión. En el estudio de King *et al.*, los síntomas respiratorios (80%) se describieron mucho más que la fiebre (21,5%) -datos calculados a partir de los datos originales- hubo más síntomas neurológicos (26%) y generales (16,4%). La frecuencia de los síntomas digestivos fue algo inferior (14%) y no se describieron exantemas. Una limitación de este estudio es que, al ser síntomas autorreferidos, se pueda infraestimar los de los niños más pequeños y sobre representar los de los adolescentes, como la cefalea.

Esta diferencia en las frecuencias entre la serie de King y nuestra revisión puede deberse a las características diferentes de las poblaciones. Uno de los posibles sesgos puede relacionarse con que los estudios seleccionados para nuestra revisión 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. En nuestro estudio, a pesar de seleccionar series que describieran síntomas, existe un sesgo de selección de los pacientes, con predominio de los pacientes ingresados. Además, los pacientes ambulatorios en parte son pacientes atendidos en la urgencia y no en la consulta de atención primaria. En las dos series que incluían más datos de pacientes ambulatorios^{4,9}, no se dan los datos segregados. Si se analizan los datos de afectación respiratoria, una de las series con más porcentaje de población ambulatoria⁵ ofrece datos genéricos, por lo que pueden quedar infrarrepresentados los datos de menor gravedad que son los que suelen predominar en el entorno de atención primaria. Con los datos de sintomatología digestiva también ocurre algo similar. Por un lado, hay más representación de pacientes del entorno hospitalario y por otro, los datos de la población ambulatoria se notifican de forma global, sin especificar las frecuencias de cada síntoma por separado. En la categoría de síntomas generales 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.

2.1.3. Conclusiones

En los niños con COVID-19 atendidos en el medio de urgencias/ hospitalario la fiebre es el síntoma más frecuente. Uno de cada cuatro niños presenta síntomas respiratorios, sobre todo de vías altas. Hay menos síntomas digestivos, generales y neurológicos. Estos datos tienen la limitación de la sobrerrepresentación de pacientes hospitalarios que pueden 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 retrospectivo²¹, 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.

2.2.2. Resultados

Los 17 estudios primarios (N= 2859) presentaron información sobre síntomas. La RS incluida presentó datos clínicos variables (N entre 418 y 1095.) La frecuencia de pacientes asintomáticos se valoró a partir de cinco estudios primarios^{4,6,9,10,17} y la búsqueda manual de los casos asintomáticos de las series incluidas en la RS¹⁸ (291/1589). La frecuencia fue de 17,1% (171/1112). Los estudios primarios en los que se notificaron más asintomáticos fueron dos estudios multicéntricos ^{4,9}. El resto provienen de la RS¹⁸ (con 18,3%), donde salvo los datos de los CDC de China (94/728) ²², eran de pacientes hospitalarios.

Los resultados de la prevalencia global de los distintos síntomas o signos se reflejan en la tabla A2.2.1 en el anexo. La exposición de los síntomas seguirá el orden de las frecuencias globales expuestas 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).

- El síntoma más frecuente fue la fiebre 56,5% (2360/4173 pacientes), que se describió en 17 estudios. La prevalencia más alta fue de 83,7%, obtenida en la serie de Wang, con un estudio de casos-contróles de pacientes con neumonía asociada a COVID-19. En el estudio de Storch fue de 82%, ambas fueron series hospitalarias, de tamaño muestral pequeño e incluían pacientes graves. La cohorte hospitalaria de Swann presentó una prevalencia del 66%, con muchos más pacientes (N= 651). La RS (N= 1330) describió una prevalencia del 49%. La prevalencia de la fiebre del estudio con más pacientes ambulatorios⁹, fue de 51%.

- El segundo síntoma en frecuencia fue la afectación del tracto respiratorio superior 54% (314/582), de un multicéntrico europeo⁴.
- La tos con 45,7% (1560/3412), se comunicó en 15 estudios^{1,2,15-18,5-7,9-13}. La prevalencia más alta se dio en el estudio de los casos de neumonía (Wang) con 83,7%, seguida de una serie que incluía pacientes graves¹. El estudio con más pacientes ambulatorios⁹, notificó 52,1%. La RS¹⁸ (N= 1330) tuvo una prevalencia de 45%.
- La rinorrea/ congestión nasal con 20,5% (629/3093), se notificó en 12 estudios^{3,5,6,8-10,15,18}. Se describió como rinorrea salvo en⁸, éste último, con 23 pacientes, tuvo la mayor prevalencia con 48%. Hubo tres estudios con datos ambulatorios^{6,9,16}, de ellos en⁹ se refirió como rinorrea o congestión nasal y fue el que tuvo mayor peso con 31,4%. La congestión nasal con 8,1% (23/283) se describe en un estudio con pacientes ambulatorios¹⁶ y en uno hospitalario⁷.
- La odinofagia con 15,1% (375/2489), se describe en 9 estudios^{2,5,8-10,12,13,16}, dos con población ambulatoria, en uno de ellos² se dio la prevalencia más alta: 44% y las más bajas de 9%, se dieron en dos estudios hospitalarios^{5,13} en uno de ellos con un porcentaje de datos perdidos para este síntoma del 28%¹³. La RS¹⁸ (N= 1012), tuvo una prevalencia de 14% [intervalo de confianza del 95% (IC 95): 7 a 14].
- La dificultad respiratoria-disnea con 27,9% (549/2947), se describe en 13 estudios^{1-6,10,13,15,18}. La prevalencia más elevada se dio en la serie¹ con 71,7%. En la cohorte prospectiva¹³ (N= 651) que también incluía pacientes de UCI, la prevalencia fue de 26%. En la RS¹⁸ (N= 966), fue del 11%. En los estudios con pacientes ambulatorios fue inferior en⁹ 14,6% y fue de un 3%¹⁶.
- La afectación del tracto respiratorio inferior fue de 25% (145/582), la notificó con esa nomenclatura un único estudio, el multicéntrico europeo⁴, con datos de centros españoles y con pacientes ambulatorios.
- La hipoxemia, 6,7% (34/510), se describió en 3 estudios^{11,12,18}. En la RS¹⁸ la prevalencia fue de 2% y en una serie hospitalaria¹¹ con pacientes graves, de 29%.
- El dolor torácico, 6,5% (94/1444), consta en cuatro estudios, dos con población ambulatoria^{2,9} y dos con pacientes ingresados^{3,13}.
- La apnea, 2,6%, sólo aparece en un estudio y en un paciente¹².
- Los datos digestivos sin especificar fueron 24,1% (669/2778), contenían los casos de 7 estudios^{1,4,5,9,11,14,15}. La mayor prevalencia fue de 77,3%¹¹ en un estudio que incluía 66 pacientes ingresados, seis de ellos con SIM-PedS. Los estudios que más pacientes aportaron fueron los dos con más pacientes ambulatorios,⁹ uno con 17,5% y otro⁴ con 22%.
- El dolor abdominal con un 17,6% (165/937), se describe en cuatro estudios de pacientes ingresados^{5,8,12,13}. La prevalencia más alta se dio en un estudio pequeño con pacientes

complicados con 31% y la más baja (16%) en un estudio con un porcentaje de pérdidas para el síntoma de 25%¹³.

- Los vómitos o diarrea, 15,9% (35/220), se describen así, en conjunto, en dos estudios con pacientes ambulatorios^{2,6} y en un estudio hospitalario¹⁵. Los vómitos, con 14,9% (371/2263), se describen en 7 estudios, en tres como vómitos^{3,12,18} y en los otros cuatro como náuseas/ vómitos^{5,8,13,16}. Las mayores prevalencias fueron de dos estudios hospitalarios siendo superiores a 30%^{5,12}, la cohorte¹³ presentó cifras elevadas (27,5% con N= 651). Sólo un estudio de 67 pacientes aportó datos de pacientes ambulatorios, pero incluía pacientes con SIM-PedS¹⁶. La diarrea 11,2% (289/2572), se describe en 10 estudios^{3,5,7,8,10,12,13,15,18}, todos hospitalarios. La mayor prevalencia con 36% se dio en la serie de Storch de Gracia¹²; la serie con mayor tamaño¹³, presentó una prevalencia del 27,5%.
- La fatiga o mialgia, 21% (15/81), se describe en el estudio⁶ que incluía pacientes ambulatorios e ingresados.
- La fatiga o alteración del estado general, 20,9%, (155/741), aparece en tres estudios. En¹³ es estudio de Swann (N= 651) se describía como fatiga/malestar, tuvo una prevalencia del 22% y un porcentaje de pérdidas para ese síntoma del 24%. La serie⁸ con 23 pacientes, presentó la prevalencia más alta: 52%. Sólo un estudio¹⁶ incluyó pacientes ambulatorios, pero también casos de SIM-PedS y tuvo una prevalencia del 10%.
- Las mialgias, 10,8% (187/1737), se incluyen en 5 estudios^{2,9,13,15,18}. Tres contienen pacientes ambulatorios, la menor prevalencia fue de 7%¹³, en un estudio con pérdidas elevadas para el síntoma (31%).
- Las alteraciones de la alimentación fueron de 17,4% (52/298), los tres estudios fueron de pacientes hospitalarios con casos graves^{3,5,12}.
- La afectación neurológica global fue 26,1% (6/23), son datos de un único estudio hospitalario de París donde notificaron datos de hipotonía⁸.
- La cefalea, 14,5% (334/2296) se describe en 10 estudios^{1,4-6,9,12,16-18}. Los cuatro trabajos con mayores tamaños muestrales están incluidos y cinco de los que representan pacientes ambulatorios, éstos con prevalencias entre el 14 y 27%. En la cohorte¹³ la prevalencia fue de 9,4% con pérdidas del 31% para este dato.
- La anosmia, 7,6% (51/670), se describe en cuatro estudios^{1,9,11,16}. Hubo participación de series con pacientes ambulatorios, la de mayor tamaño⁹ con 5,7% y en¹⁶ de 20%.
- La anosmia o ageusia, 7,1% (28/392), se describió en tres estudios hospitalarios^{3,8,16} uno con pacientes ambulatorios¹⁶; las prevalencias oscilaron entre 9 y 4%.
- La ageusia, 5,9% (29/392), se describió en dos estudios con población ambulatoria^{9,16}

- La alteración del nivel de conciencia, 6,4% (47/737), consta en tres estudios^{8,12,13} 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^{11,13}.
- Los exantemas, 13,1% (111/846), se describen en cinco estudios^{8,11-13,16}. Dos comunicaron prevalencias del 26%, en una de las series, cinco de seis casos fueron pacientes con SIM-PedS¹⁶. En el estudio de Swann¹³ la prevalencia fue de 13%.
- La afectación de mucosas, 6,8% (69/1021), se describió en seis estudios. Todas las series fueron hospitalarias^{1,7,11-14}. Puede existir sobrerrepresentación de esta afectación, ya que dos de los estudios incluidos^{7,14} tenían como objetivo describir de forma específica estos síntomas. En el estudio italiano¹⁴ 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 y fue positiva en tres pacientes y sólo uno tuvo conjuntivitis. En la serie⁷ de Wuhan, con 216 pacientes 22,7% presentaron 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^{5,11,13,16}, todos con pacientes sólo hospitalarios salvo uno¹⁶.
- La taquicardia con 48,7% (19/39), se describió en un estudio de tamaño muestral pequeño y con alta prevalencia de fiebre. Hubo un 22% de pacientes graves¹².
- La hipotensión con 7,6% (6/66), se describe en una serie con seis casos de SIM-PedS¹¹.
- La miocarditis, 3,3% (7/215), consta en dos estudios realizados en París, uno que incluye datos de 27 hospitales³ y otro de un único centro⁸. Se publicaron antes de la descripción del SIM-PedS. En uno de ellos³, se describieron cuatro casos de EK en pacientes con exposición domiciliar al COVID-19.

Si se compara la prevalencia de casos asintomáticos encontrada en nuestra revisión (17,1%), el valor es similar al encontrado por Graff *et al.*²¹(18%). Su cohorte incluye pacientes ambulatorios, asintomáticos y pacientes hospitalarios y graves. Si se compara con la cohorte comunitaria de King²⁰, que se realizó hasta finales de septiembre, la prevalencia de asintomáticos es de casi el doble (35,9%). Existen varias limitaciones que pueden contribuir a que en la presente revisión se infraestime el valor real de asintomáticos, por un lado, el sesgo de selección de pacientes, la mayoría son pacientes que acuden a urgencias, incluyendo los pacientes con seguimiento ambulatorio. 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.

Hay diferencias y similitudes entre nuestra revisión y los resultados de estos dos estudios^{20,21} 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%²⁰; mialgias 9%²¹; fatiga 9%²¹, 7,2% malestar²⁰) y digestiva también se describieron en menor proporción (náuseas o vómitos 3,5%²⁰ y 5,9%²¹; diarrea 2,4% y 4,4% respectivamente y 5,1% de dolor abdominal²¹). Hubo una baja proporción de conjuntivitis y afectación cutánea de 2,4%²¹.

Estas diferencias en la frecuencia de los síntomas, así como la mayor presencia de dificultad respiratoria y de síntomas abdominales en nuestra revisión, pueden relacionarse con los sesgos de selección de los estudios incluidos.

Los pacientes con enfermedad de 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 uno¹⁶ analizaron las diferencias entre los pacientes COVID-19 positivos y negativos. 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 frecuente en pacientes COVID-19 positivos (2% vs 20%; $p < 0,001$) y (28% vs 35%; $p = 0,04$ respectivamente). Fueron datos de un único centro.

El estudio de King *et al.*²⁰ ha valorado 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, pueda ser infraestimada. Para valorar este riesgo se realizó un estudio de sensibilidad que no alteró las conclusiones.

2.2.3. Conclusiones

La fiebre y la tos son los síntomas más frecuentes en los pacientes COVID-19. Los síntomas aislados asociados a infecciones del tracto respiratorio superior (con rinorrea-congestión nasal y odinofagia) fueron los más notificados. El síntoma del tracto respiratorio inferior más frecuente fue la dificultad respiratoria/ disnea y a nivel digestivo el dolor abdominal. 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. El sesgo de los artículos de nuestra revisión incrementa la frecuencia de los síntomas y la inclusión de síntomas asociados con más gravedad.

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 se incluyeron los estudios de la búsqueda inicial que aportaban datos sobre la gravedad de la COVID-19 (18 estudios)^{1,2,11–15,17,18,23,3–10}. Se incorporaron dos series: una de la Agencia de Salud Pública de Canadá, con datos de marzo y abril de 2020 (N= 938)²⁴ y un estudio transversal nacional retrospectivo realizado en Italia entre el 23 de febrero y el 8 de mayo²⁴. Se incluyó también el estudio de Graff²¹.

2.3.2. Resultados

Una de las primeras series publicadas sobre la clínica del COVID-19 en niños, de los CDC de China (Dong)²², 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 de los seleccionados en nuestra revisión (64,4% ingresos leve-moderado, 3045/4731, 18 estudios; 8,1% ingreso UCI, 390/4828, 13 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 seleccionada¹⁸ (n= 1224), un 40% de los pacientes ingresados eran leves (IC 95: 26 a 52) y un 56% moderados 56% (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 ingresados² (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 centro¹¹. En la cohorte de Swann¹³ 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 cardíaca, 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 puntuación²⁵.

En relación con los factores pronósticos asociados al ingreso hospitalario, se valoró el estudio de Bellino²⁴, 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 (Odds Ratio: 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 con respecto al periodo 23 febrero a 23 marzo con una OR: 0,61 (IC 95: 0,47 a 0,80) para el periodo de 24 marzo al 15 abril y una OR: 0,33 (IC 95 0,23 a 0,46) para el periodo del 16 abril al 8 de mayo.

Graff *et al*²¹ 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 riesgo 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 (>38°C) 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 38% de los pacientes ingresados tenían alguna enfermedad crónica de base. En relación con la edad, hubo más ingresos en menores de un año^{2,3,5,12,13}.

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). 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 en el contexto de la infección por COVID-19 o por la exposición a ésta. Los criterios diagnósticos se exponen en la pregunta de complicaciones (2.4) y se han revisado recientemente en un documento de consenso nacional español²⁶. Ante un paciente con infección o exposición recientes a COVID-19, se debería sospechar el desarrollo de un SIM-PedS ante la persistencia de fiebre o la presencia de sintomatología de afectación multisistémica. Si existe esa sospecha clínica hay que derivar al paciente. Es importante recordar que los pacientes con SIM-PedS no siempre presentan RT-PCR positiva para COVID-19.

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 infección o con antecedente de exposición a COVID-19, puede presentar un cuadro clínico de SIM-PedS.

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

Se han seleccionado artículos que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión generales para todo el apartado 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 han analizado datos sobre variables indirectas que podrían reflejar enfermedad grave o complicada (ingreso en UCI, empleo de ventilación mecánica o de drogas vasoactivas). Se han excluido publicaciones sobre pacientes menores de un mes (por tener una pregunta específica) y aquellas con alta sospecha de estar incluidas en series posteriores con el fin de evitar duplicidades. Se han seleccionado 28 estudios^{1,2,12,13,15,17,18,23,27-30,3,31-38,4-6,8-11}, con un tamaño muestral total para las variables analizadas en este apartado de 8348 niños, aunque hay una RS¹⁸ que aporta 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 aportan datos de niños ingresados en UCI (N= 149)^{27,28} y 10 (N= 1084 pacientes) abordan específicamente el SIM-PedS²⁹⁻³⁸, por incluir únicamente pacientes con este diagnóstico.

De los 28 artículos, como ya se ha mencionado, uno es una RS¹⁸, dos son estudios de cohortes prospectivos, tres de casos y controles y el resto estudios transversales. La gran mayoría fueron retrospectivos y con localización principalmente en Europa y EE. UU., aunque en la RS hay una preponderancia de estudios de China. La mayor parte de las series son hospitalarias, de pacientes ingresados entre enero y marzo de 2020 aunque el estudio más tardío abarca hasta el mes de julio de 2020. Los tamaños muestrales para las variables estudiadas en esta pregunta oscilan entre 10 y 651 pacientes en los estudios primarios. La RS¹⁸ aporta 4476 pacientes y el resto de estudios 3872 de forma global, aunque para la mayor parte de las variables, los tamaños muestrales fueron mucho menores, especialmente en la RS. 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 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.

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 del 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 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 ^{39,40} (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, en el momento actual se considera una posible complicación grave de la COVID-19 en niños y adolescentes y como tal queda recogida en este documento. Recientemente se ha publicado un consenso español sobre el manejo de los pacientes con esta enfermedad²⁶.

Se han seleccionado 10 estudios (N= 1084 pacientes) que cumplieran los criterios de inclusión de esta revisión y 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)^{29–38}. Las muestras fueron hospitalarias y todos los estudios fueron retrospectivos excepto dos; uno prospectivo³⁵ y otro con una fase retrospectiva y otra prospectiva³⁴. 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 cardíaca 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. En un 22,4% (8 estudios; 225/1006) se objetivó derrame pericárdico o pleural discreto. Las troponinas estaban elevadas en el 49,2% (seis estudios; 418/849) y el péptido natriurético cerebral (proBNP) en el 57% (8 estudios; 491/862).

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 francés³³ y otro italiano³⁷ 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; $p=0,021$).

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.

Varios estudios han analizado posibles diferencias clínicas entre los pacientes pediátricos de COVID-19 con y sin SIM-PedS. En todos existe un riesgo alto de sesgos y en ninguno se realiza análisis multivariante o de sensibilidad 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 Escocia¹³ 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.)¹⁶ 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 Brasil¹¹ 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 cardíacas (100% vs 2%) y muerte (67% vs 3%).

En un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Brasil²⁸, 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 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 sobre representar a este tipo de pacientes. 19 de los estudios seleccionados^{1,2,17,18,21,23,27,28,33,3,4,6,8,9,11,12,15} (N= 7413 de los que 4476 proceden de la RS¹⁸) aportan datos sobre las complicaciones evaluadas, aunque para la mayor parte de las variables los tamaños muestrales son bastante inferiores, como se irá exponiendo más adelante. Dos de los estudios (N= 149)^{27,28} incluyen sólo pacientes ingresados en UCI. 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 8,97% de los niños y adolescentes hospitalizados por COVID-19 (17 estudios; 367 de 4090 pacientes). 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 6,8% del total

de pacientes ingresados (9 estudios, 81/1994) que corresponde al 28,4% de los pacientes ingresados en UCI. Requirieron VMNI el 27,0% del total de pacientes ingresados en UCI y VMI el 30,7% (14 estudios, 139/514 y 158/514, 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).

El riesgo de ingreso en UCI se ha valorado con análisis multivariante en tres estudios. Götzinger *et al.*⁴, 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.*¹³, 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 Colorado²¹ 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 retrospectivo de 70 pacientes pediátricos ingresados en UCI en el estado de Nueva York²⁷, 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 UCI²⁸, 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]).

Las complicaciones tromboembólicas se han descrito en cinco estudios. En dos de ellos^{33,36} (N= 302) especifican que no hubo ningún caso y en tres estudios^{8,12,21} (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%.

Otras posibles complicaciones de la COVID-19 como encefalitis o estatus epiléptico aparecen sólo en algunas de las series y son descritas como casos aislados. En una RS⁴¹ 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; I²: 27%) y una frecuencia de encefalopatía de 12,6% (cinco estudios sobre COVID-19 grave; IC 95: 8,7 a 17,9; I²: 59%).

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 (20 estudios, 34 de 7413 pacientes). Supondría una incidencia acumulada de 459 por cada 100 000 niños hospitalizados por COVID-19 y de 413 por 100 000 si se excluyen los dos estudios que incluyen sólo pacientes de UCI (18 estudios, 30 de 7264 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 padecían 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 revisión⁴², 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 RS⁴² es más del doble que la descrita en un estudio poblacional prospectivo en Italia²⁴, un entorno similar al de España en cuanto a características sociosanitarias 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 italiano²⁴ 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.

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 abdominal⁴³. 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. Recientemente se han publicado cinco casos⁴⁴ (cuatro niñas y un niño de entre 9 y 15 años) sin comorbilidades previas, salvo una niña asmática, que han presentado síntomas persistentes. La fatiga, disnea y palpitaciones o dolor torácico se han dado en cinco de los 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 han presentado mejoría, pero ninguno se ha 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.

2.4.3. Conclusión/ resumen

En torno a 9 de cada 100 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 7 de cada 100 niños ingresados por COVID-19 y en el 28% de los ingresados en UCI. La enfermedad tromboembólica está poco descrita y, con los datos disponibles, se diagnostica en 1-4 de cada 100 pacientes hospitalizados. Las complicaciones neurológicas como encefalitis o convulsiones aparecen en torno a un 12 y un 3% respectivamente de los pacientes con COVID-19 grave. Otras complicaciones sólo han sido descritas de forma anecdótica. La mortalidad fue de 413 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. Se han publicado escasos 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).

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 RS⁴⁵ con 11 432 gestantes infectadas y un estudio retrospectivo español posterior con datos de 503 RN⁴⁶. 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 prevalencia⁴⁷, 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-19⁴⁸. En cuanto a la afectación de neonatos con COVID-19 confirmada, se ha seleccionado una única RS⁴⁹ 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 gestantes⁴⁵, 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 Neonatología⁴⁶ 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 la RS sobre RN⁴⁹ 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. 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;223:14-19.e2.
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. Gaborieau L, Delestrain C, Bensaid P, Vizeneuve 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.
4. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.* 2020;9:2950.
9. 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.
10. 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.
11. Pereira MFB, 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.* 2020;75:e2209.
12. 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.
13. Swann O V, 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.
14. 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.

15. 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.
16. Yonker LM, 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.
17. 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.
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. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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>
40. 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>
41. 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* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 4]; Available from: <https://academic.oup.com/tropej/advance-article/doi/10.1093/tropej/fmaa070/5903829>
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

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 (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 viral⁴, 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 válidas⁷. 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, 10, 11} 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. En enero de 2021 se publica una RS y MA¹² comparando S y E ponderadas de muestras de saliva y nasofaringe, que muestran resultados superponibles especialmente en contextos ambulatorios de baja prevalencia; 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. Simultáneamente surgen trabajos que analizan la utilidad de otras muestras. Ninguna de ellas se aproxima al porcentaje de detección de la muestras obtenidas de tracto respiratorio: las muestras conjuntivales son positivas en 7,5% pacientes con RT-PCR positiva en nasofaringe¹³; 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 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 concretos¹⁴.

La recogida en individuos sintomáticos es más rentable entre los 0-4 días. Un MA¹⁵ 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 con MA¹⁶ en niños, donde solo 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. La calidad de la evidencia es baja, ya que se basa en datos indirectos y estudios de series de casos.

Por otra parte, con el fin de agilizar los diagnósticos³ y de disminuir la dependencia de laboratorios con personal técnico convenientemente formado, 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 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^{17, 18, 19, 20} respecto a las técnicas de RT-PCR convencionales y entre ellas, especialmente para detectar cargas virales bajas, dando resultados falsos negativos²¹, 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 pruebas²². En el MA realizado por Dinnes *et al.*²³ 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).

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.*²³ 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,]). Estudios posteriores muestran una menor S y E que la RT-PCR^{20, 24, 25, 26}. Otro estudio²⁵, con población atendida tanto en urgencias hospitalarias como en atención primaria, y haciendo referencia únicamente a pacientes sintomáticos en los primeros 5 días de evolución, habla de menor S 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 2021²⁷ se publica un trabajo que incluye exclusivamente población pediátrica para analizar la precisión de las pruebas de antígenos en niños, hasta 16 años, sintomáticos, de menos de 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.

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.

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 prueba 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. 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. No se puede establecer ninguna recomendación para su realización en niños asintomáticos dado que no se ha encontrado evidencia para esta indicación.

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 a 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 a 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		3	28	112	Muy baja	Importante
VN		416							990	945	796	Baja	Importante
FP		2		-1		-1			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

1CPN: 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)²⁸. 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 diagnóstica²⁹.

Asimismo, se identificaron varios estudios de pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS)²⁸. 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^{30,31}, 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^{29,30}.

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.

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-2²⁸:

- 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^{33, 34, 35}, siendo más frecuentes en pacientes sintomáticos que asintomáticos^{33, 36, 37}. 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^{38, 39, 40}.

De la evidencia a la recomendación

Los estudios encontrados son series de casos, siendo la calidad de la evidencia muy baja. Ver valoración según la escala Newcastle-Ottawa en la tabla A 3.3.1. Los estudios realizados en población pediátrica son de tipo observacional y en muchos casos con un número escaso de pacientes.

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?

La alteración de la radiografía de tórax más frecuente en niños con COVID-19 es el patrón con opacidades en vidrio esmerilado y su localización en lóbulos inferiores. Otros hallazgos son los infiltrados parcheados irregulares^{42, 43, 44}. El resumen de los artículos analizados se encuentra en las tablas A 3.4.3 y A 3.4.4.

Los hallazgos ecográficos consisten en engrosamiento pleural y líneas B fundamentalmente^{48, 49, 50, 51, 52, 53}. 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 muy 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.

Hay un alto porcentaje de pacientes pediátricos con diagnóstico de COVID-19 con radiografía (Rx) de tórax y tomografía computerizada (TC) torácica sin alteraciones, (40-77%), por lo que no estaría indicado su uso en casos asintomáticos y leves. No se recomienda realizar TC torácica en los menores de 18 años con COVID-19, excepto en casos graves con compromiso respiratorio. (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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2020;25: 2000045
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 Off Publ Pan Am Soc 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. *Biosens Bioelectron.* 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: e00743-20.
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. 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>
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 Bio-Medica Atenei Parm.* 2020;91:e2020025.
9. 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.
10. Capecchi E, Di Pietro GM, Luconi E. Is Nasopharyngeal Swab Comparable With Nasopharyngeal Aspirate to Detect SARS-CoV-2 in Children? *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:e288-e289.
11. Chen JH-K, Yip CC-Y, Poon RW-S, Chan K-H, Cheng VC-C, Hung IF-N, *et al.* Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9:1356-9.
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; 181:353-360
13. 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. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28:745-8.
14. 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. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39:e249-e256

15. 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.
16. Han MS, Choi EH, Chang SH, Jin B-L, Lee EJ, Kim BN, *et al.* Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children with Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr.* 2021; 175:73-80.
17. 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. *J Clin Virol.* 2020; 128:104428.
18. 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.
19. 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 Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2020; 128:104433.
20. 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:e01438-20.
21. 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. *J Clin Microbiol.* 2020; 58:e01072-20
22. 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. *Am J Clin Pathol.* 2020; 154:201-7.
23. 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.
24. 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 Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2020; 133:104659.
25. 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. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 27:472.e7–472.
26. 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>
27. 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; S0022-3476(21)00034-2.
28. 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.* 2020 12:ciaa1343.

29. Mekonnen D, Mengist HM, Derby 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.
30. 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 IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2021; 104:415-22.
31. 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. *J Clin Virol.* 2020; 129:104529.
32. 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. *Med Kaunas Lith.* 2020; 56:474
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, *et al.* SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020; 179:1029-46.
37. 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.
38. Mustafa NM, A Selim L. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2020; 128:104395.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. 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.
46. 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. *Respir Med*. 2020; 168:105980.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Musolino A. Lung ultrasound in children with COVID-19: preliminary findings. *Ultrasound Med Biol*. 2020; 46:2094-2098.
52. Gregori G. Lung ultrasound in outpatient approach to children with suspected COVID 19. *Ital J Pediatr*. 2020; 46:171.

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 el tocilizumab es eficaz?
- 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?

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 Pediatría⁴, 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 ECA⁵⁻¹⁶ 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.

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 4.2.1 a 4.2.4 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 4.2.1 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.

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 Chen¹⁷, 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.

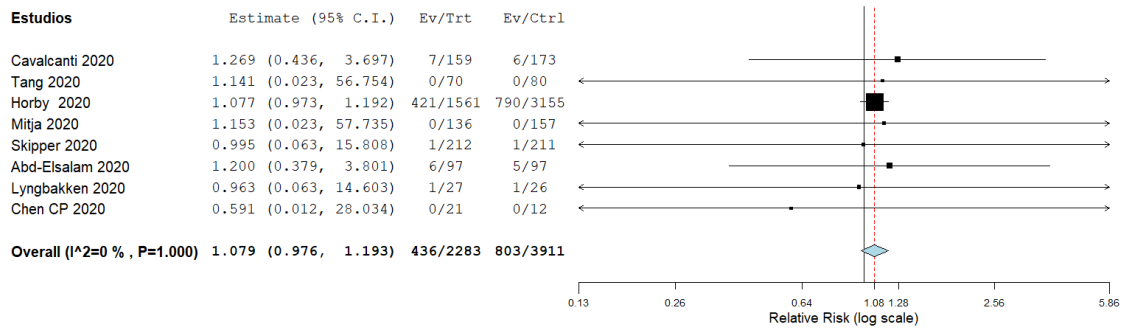


Figura 4.2.2. Forest-plot del metanálisis de ventilación mecánica.

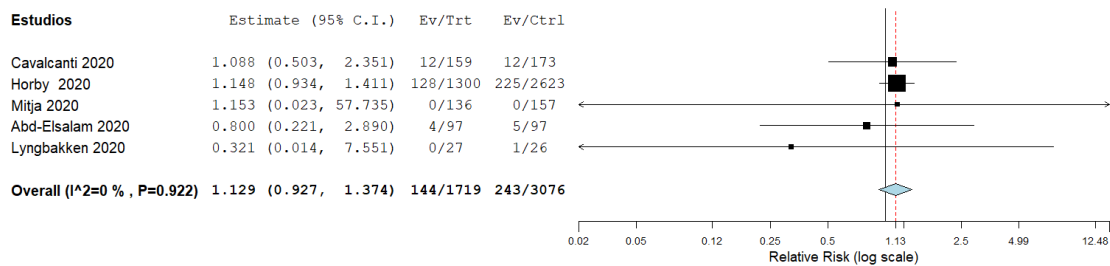


Figura 4.2.3. Forest-plot del metanálisis de progresión radiológica.

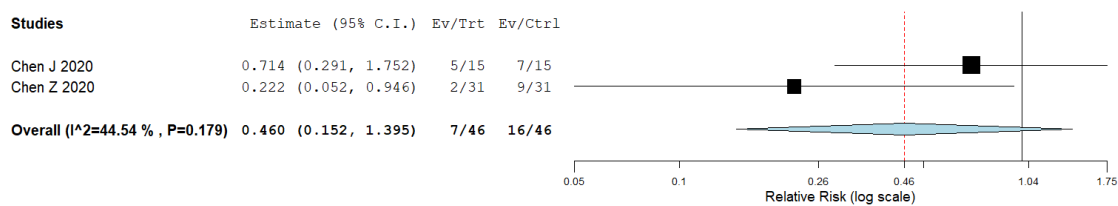


Figura 4.2.4.- Forest-plot del metanálisis de duración de síntomas.

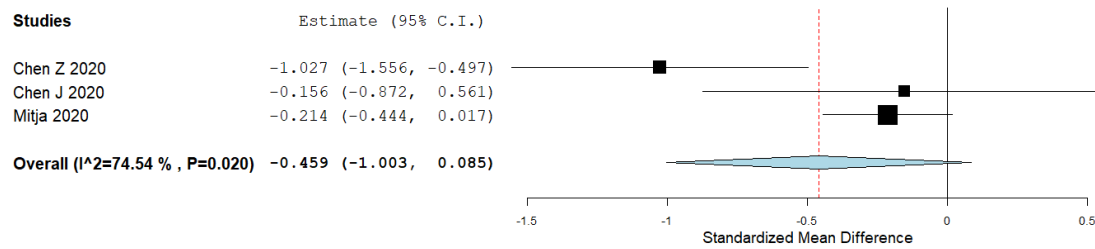


Tabla 4.2.1. Valoración GRADE; Intervención evaluada: Hidroxicloroquina vs tratamiento convencional o placebo en COVID-19.

							Resumen de resultados					
Nº Estudios	Diseño	Limitaciones					Nº pacientes	Efecto			Calidad final	Importancia
		Sesgos	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras		Riesgo basal	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC95%)		
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 grave²³; 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 uso²⁵. Las recomendaciones actuales se basan en ensayos clínicos, cuya evidencia se ha resumido en una RS²⁶, pendiente de actualizar.

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. Sólo se ha considerado una RS²⁶, 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). Para nuestro metanálisis se valoró descartar el estudio de Corral-Gudino (GlucCovid)³¹, por incluir datos de pacientes no aleatorizados (probablemente los más graves, lo que iría en contra del corticoide) y el COVID-Steroid³² (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 $\text{SpO}_2 \leq 94\%$ 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 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 4.3.1 a 4.3.3 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 movieran 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.

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), 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 ventilación mecánica. 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

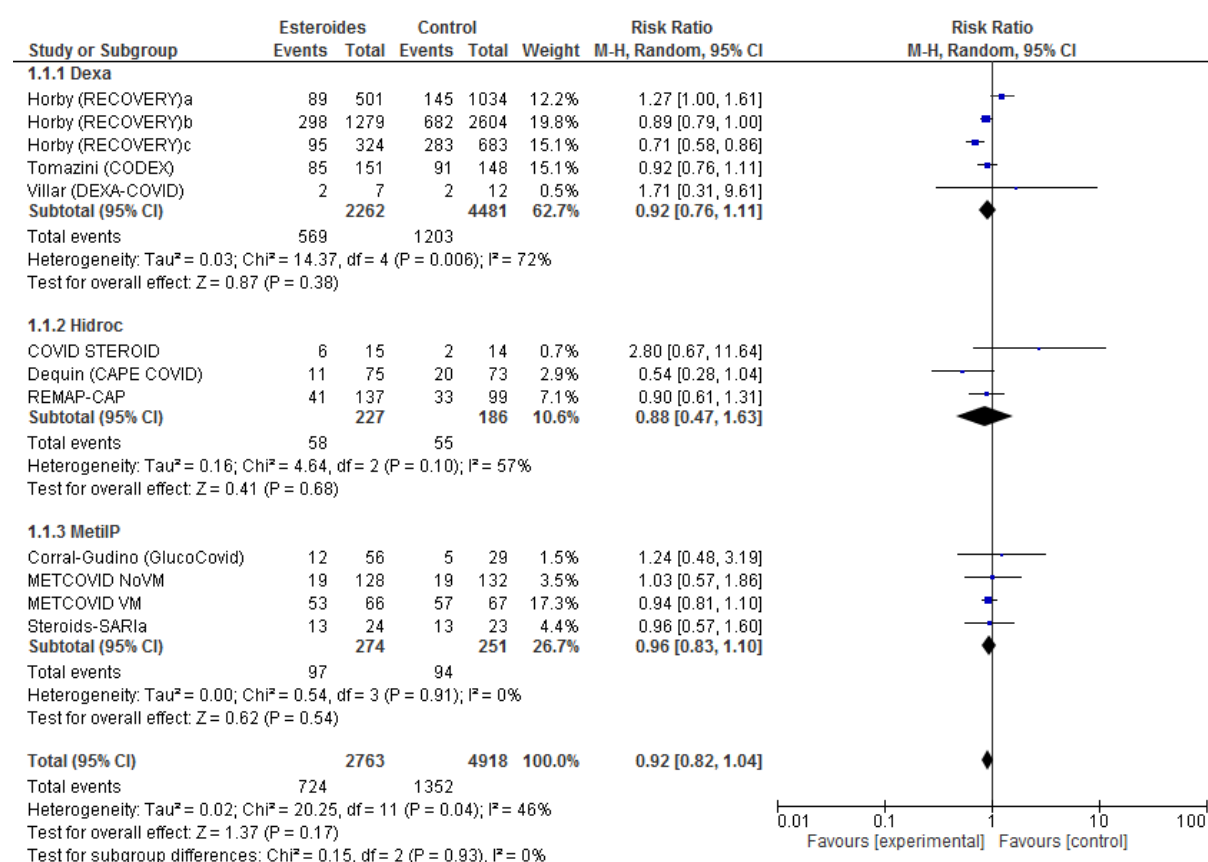
Aunque el análisis de los efectos secundarios no ha sido posible por la variabilidad de notificación, teniendo en cuenta la importancia de la medida de resultado, el coste bajo de los corticoides sistémicos respecto a otros fármacos, junto con su fácil accesibilidad y las pautas de tratamiento durante 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 por la publicación de estudios en población pediátrica. Igualmente, la eficacia del uso de corticoides debe ser establecida en el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico.

Figura 4.3.1. Forest-plot del metanálisis de mortalidad. Total, y por tipo de corticoide.

4.3.1.1 Todos 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

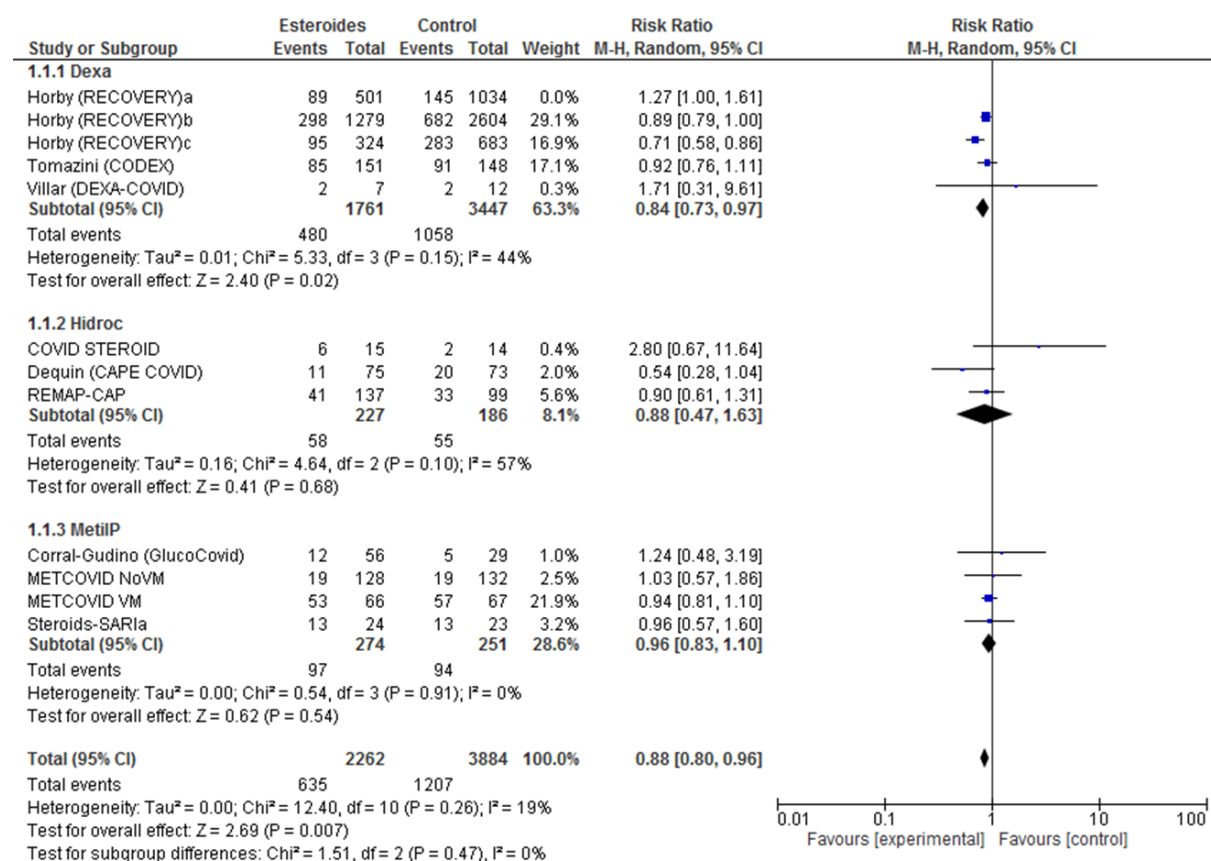
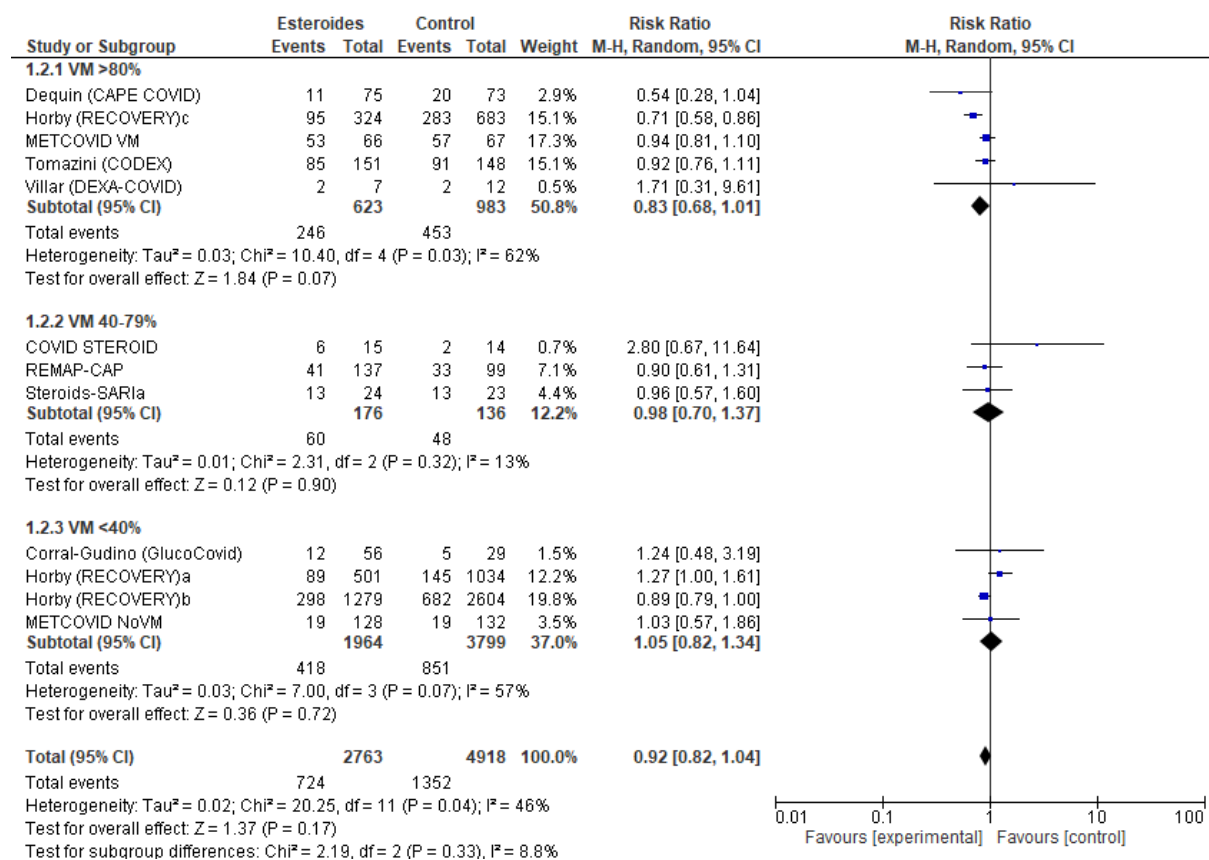
4.3.1.2 Descartando grupo pacientes del estudio Horby *et al.* sin gravedad respiratoria, necesidad de oxigenoterapia o soporte respiratorio-ingreso UCI (Horby [RECOVERY]a)

Figura 4.3.2 Forest-plot del metanálisis de mortalidad, según necesidad de ventilación mecánica inicial de la muestra

4.3.2.1. Todos estudios incluidos.



4.3.2.2. Descartando grupo pacientes del estudio Horby *et al.* sin gravedad respiratoria, necesidad de oxigenoterapia o soporte respiratorio-ingreso UCI (Horby [RECOVERY]a)

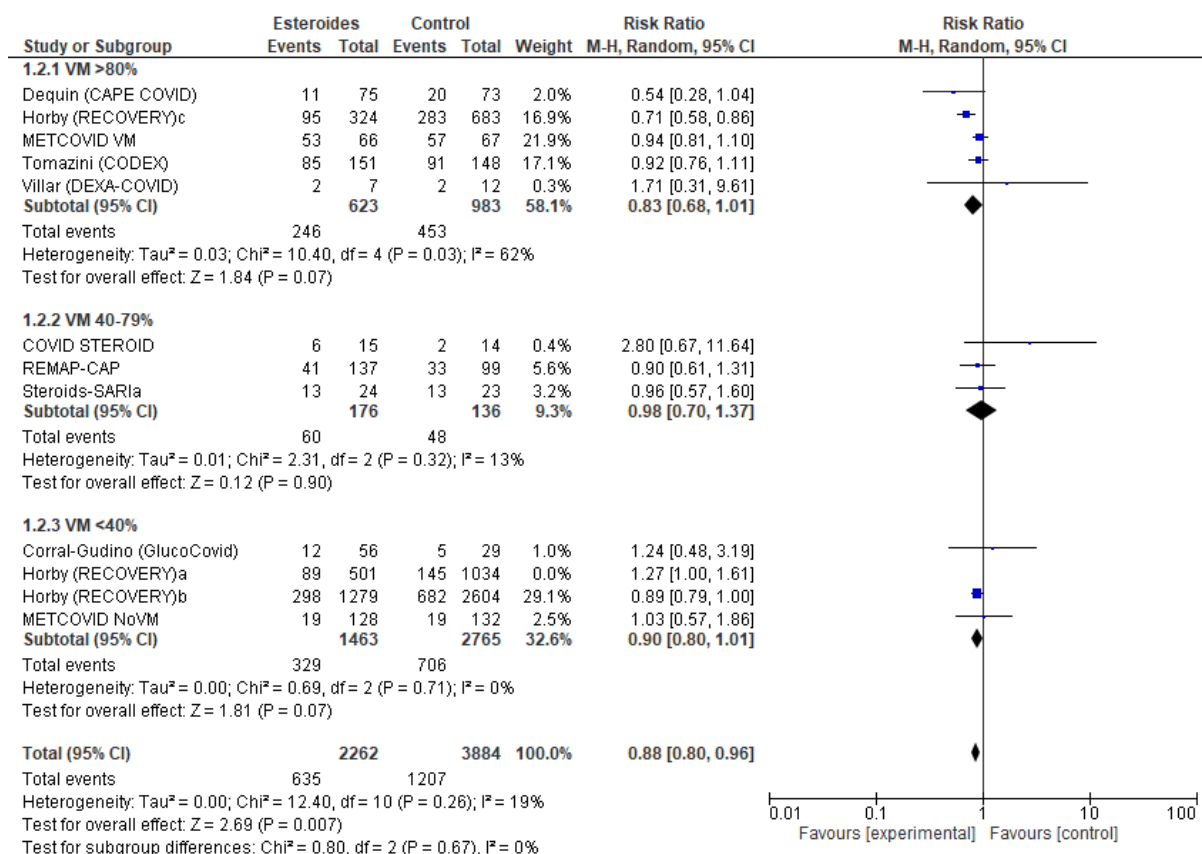


Figura 4.3.3- Forest-plot del metanálisis inicio de ventilación mecánica



Figura 4.3.4- Funnel-plot/ diagrama de bosque según tipo de corticoide

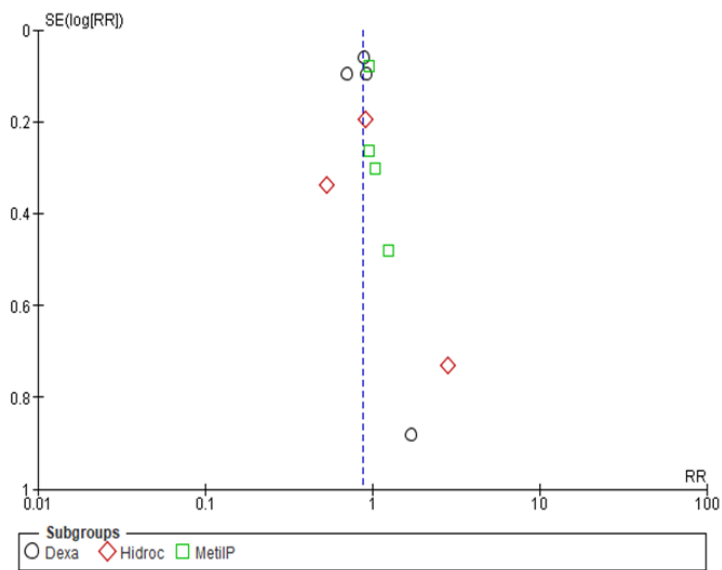


Tabla 4.3.1 Valoración GRADE; Intervención evaluada: corticoides vs tratamiento convencional o placebo en COVID-19.

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												

Resumen de resultados												
Nº Estudios	Limitaciones						Nº pacientes	Efecto				Importancia
	Diseño	Sesgos	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras		Riesgo basal	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad final	
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 (GlucCovid), 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 (GlucCovid), 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 (GlucCovid)

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 (GlucCovid), METCOVID VM, METCOVID NoVM, Steroids-SARla

8 Dequin (CAPE COVID), Horby (RECOVERY)c, METCOVID VM, Tomazini (CODEX), Villar (DEXA-COVID)

9 COVID STEROID, REMAP-CAP, Steroids-SARla

10 Corral-Gudino (GlucCovid), 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 (GlucCovid), 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, tocilizumab es eficaz?

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.

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. En la revisión inicial se obtuvieron tres ECAS y dos RS. Dos ECAs tienen disponible el resultado en preprint.

En enero de 2021 se publicaron dos ECA. Uno de ellos³⁵ suspendido por no encontrar diferencias y el estudio EMPACTA con resultados similares a los descritos a la revisión realizada. El estudio REMAP-CAP incluye el tratamiento con TCZ o sarilumab en estado de preprint.

4.3.1. Eficacia del TCZ en neumonía por COVID-19

Las primeras publicaciones consisten en revisiones sistemáticas (RS) de estudios no aleatorizados. Una RS³⁶ de 9 cohortes retrospectivas y un ensayo clínico³⁷ no aleatorizado encuentra que el TCZ disminuye la mortalidad OR 0,47 (IC 95: 0,36 a 0,60). Esta RS tiene limitaciones metodológicas como heterogeneidad de los artículos incluidos. Una RS³⁸ 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 (estudio COVACTA)³⁹, 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 se publica el estudio BACC-BAY⁴⁰, 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 abierto⁴¹ 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 abierto⁴² 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.

Con los tres ECAs publicados hasta diciembre 2020, en los que se analizaba la variable de resultado de mortalidad se realizó MA. Los estudios incluidos están resumidos en las tablas del Anexo Tabla A4.3.1 y A4.3.2, así como la valoración del riesgo de sesgos de los ECA (Tabla A4.3.3) y en la figura 4.4.1 el diagrama de bosque (forest-plot) del metanálisis para mortalidad.

En la tabla 4.4.1 se presenta la valoración GRADE de la evidencia. 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 (muerte, ventilación mecánica y/o no invasiva). En esta medida de resultado la calidad de la evidencia es baja debido a la falta de enmascaramiento y heterogeneidad en la medida de efecto.

Posteriormente, en enero de 2021 se publicó un ECA (EMPACTA)⁴³. 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 ventilación mecánica, TCZ reduce la progresión al resultado muerte o ventilación mecánica pero no mejora la supervivencia.

En enero 2021 se publica un estudio incluyendo el TCZ y sarilumab (REMAP-CAP)⁴⁴ 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. A fecha de 1 de febrero se trata de una publicación pre *peer-reviewed*.

Resultados similares se describen en la publicación de RECOVERY⁴⁵. Se realiza metanálisis de 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).

En el momento actual los resultados de las revisiones realizadas acerca de los ECAs disponibles concluyen de forma similar. Se describen en la publicación del CEBM ⁴⁶ acerca del TCZ. La guía de NICE publicada el 15 enero⁴⁷ incluye similares resultados.

Se ha publicado el 11 de febrero 2021 en formato preprint el estudio RECOVERY que incluye una muestra de 4116 adultos. En el resultado de muerte a los 28 días, de los 2022 pacientes incluidos en el TCZ fallecieron 596 (29%). De los 2094 incluidos en el tratamiento habitual fallecieron 694 (33%) (RR: 0,86; IC 95: 0,77 a 0,96)⁴⁸.

En el momento actual, los resultados entre los estudios acerca de la eficacia del tratamiento con TCZ en pacientes con neumonía grave por COVID-19 no son concluyentes. El tener en cuenta

variables como gravedad de los pacientes a la inclusión en el estudio, edad, descripción de los tratamientos convencionales, y descripción de las variables de resultado intermedias, podrá aportar más información con respecto a la eficacia del TCZ en el tratamiento de la COVID-19.

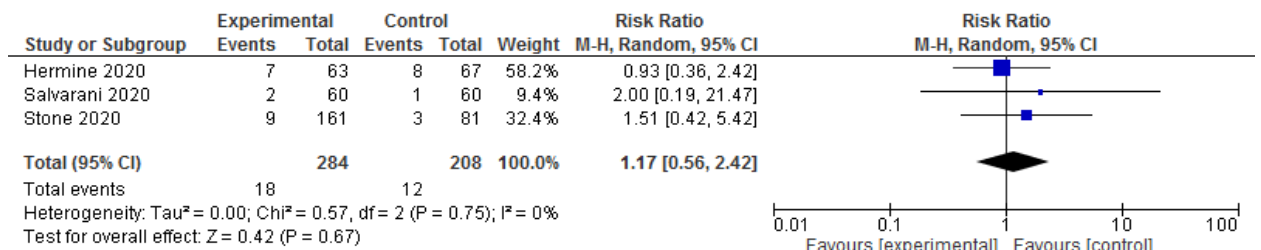
De la evidencia a la recomendación

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.

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 (muerte, ventilación mecánica y/o no invasiva). En esta medida de resultado la calidad de la evidencia es baja debido a la falta de enmascaramiento y heterogeneidad en la medida de efecto. El balance riesgo-beneficio es desfavorable, es un tratamiento caro y con potenciales problemas de disponibilidad, con efecto inmunosupresor, por lo que no sería aceptable por clínicos o enfermos informados.

Con la evidencia disponible la recomendación sería débil en contra del TCZ considerando su ausencia de eficacia y potencial efecto inmunológico. No obstante, es previsible que aparezcan nuevos estudios que cambien las estimaciones de eficacia y que hagan replantearse esta recomendación.

Figura 4.4.1. Forest plot del metanálisis de los ECA con TCZ con resultado mortalidad a los 28 días



RR riesgo relativo; ECA ensayo clínico aleatorizado; IC 95 intervalo de confianza del 95%

Tabla 4.4.1.- Valoración GRADE. Intervención evaluada: tocilizumab vs tratamiento convencional 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: Tocilizumab vs tratamiento convencional en COVID-19													
Medida de Resultado: Mortalidad													
3 ^a	ECA			-1			492	13,7%	RR 1,17 (0,56 a 2,42)	-	Moderada	Crítica	
Medida de Resultado: Empeoramiento (muerte, ventilación mecánica y/o no invasiva)													
3 ^a	ECA	-1 ^b		-1			495	23,7%	RR 0,94 (0,67 a 1,33)	-	Baja	Crítica	

^a Stoner 2020, Salvarini 2020, Hermine 2020; ^b falta de enmascaramiento y heterogeneidad medida de efecto

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, 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. Recientemente, series de casos de China informaron mejores resultados después de la transfusión de plasma de convaleciente de COVID-19 [Shen C (2020)⁴⁹ y Duan K (2020)⁵⁰]. 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 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 realizó búsqueda hasta el 31 de diciembre para búsqueda sistemática y búsqueda individualizada no sistemática posterior. En la revisión inicial realizada para este informe se encontraron cuatro estudios y otro identificado por revisión de referencias bibliográficas, posteriormente se localizó un estudio más. La selección incluía tres ECA y dos revisiones sistemáticas. Se descarta un trabajo por ser una serie de casos con descripción de tratamientos. Una de las revisiones era sobre Ig intravenosa en la que no había ningún ECA, tan solo series de casos descriptivos. Todos los ECA habían empleado plasma hiperinmune. Todos los estudios se habían realizado en personas mayores de 18 años.

En las tablas del anexo se presenta la valoración de las dos revisiones ^{51,52} (Tabla A4.4.1) y de los tres ECA⁵³⁻⁵⁵ (Tabla A4.4.2). En ellos hay varias medidas de las que no se puede hacer valoración GRADE, como desarrollo de enfermedad respiratoria grave, para la que el estudio de Libster *et al.* encuentra una reducción relativa del riesgo (RRR) del 48%, cuando se hace un tratamiento en las primeras 72h del inicio de síntomas; en relación a los efectos adversos aparecen muy pocos efectos graves (tipo reacción anafiláctica), concretamente en el estudio de Lin *et al.* 2 de 52 pacientes.

No se incluye en la tabla el estudio de Simonovich⁵⁶ publicado en febrero de 2021 sobre el uso del plasma en neumonías graves por COVID-19, realizado en pacientes adultos mayores de 50 años, en el que no se observó diferencia significativa entre el grupo del plasma y el grupo placebo en la mortalidad a 30 días (odds ratio [OR]: 0,83 [IC 95: 0,52 a 1,35]), detectando un mayor número de efectos secundarios en quienes recibieron el plasma (4,8% frente al 1,9% del placebo) (OR: 2,62 [IC 95: 0,57 a 12,04]).

En la tabla correspondiente del anexo se muestra la valoración de riesgo de sesgo de los ECA (Tabla A4.4.3). En la figura 4.5.1 el diagrama de bosque (forest-plot) del metanálisis. En la tabla 4.5.1 se presentan la valoración GRADE de la evidencia. La calidad de la evidencia para las medidas de mortalidad y tiempo de supervivencia se consideró baja y muy baja, aunque de importancia crítica, respectivamente.

De la evidencia a la recomendación

La evidencia es de calidad baja para las principales medidas de efecto y sugiere que el tratamiento no es eficaz. El balance beneficio-riesgo-coste es desfavorable y su uso no sería aceptable por clínicos y pacientes.

Por todo ello hacemos una recomendación débil en contra del uso de plasma hiperinmune en pacientes COVID-19 y no se puede emitir recomendación sobre las inmunoglobulinas.

Figura 4.5.1 Forest-plot del metanálisis de mortalidad.

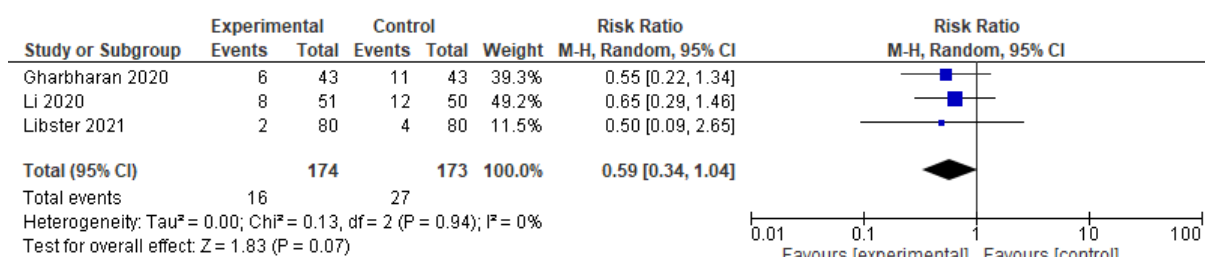


Tabla 4.5.1 Valoración GRADE. Intervención evaluada: plasma hiperinmune vs cuidados estándar en COVID-19.

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: Plasma hiperinmune vs Cuidados estándar												
Medida de Resultado: Mortalidad												
3 ^a	ECA	-1		-1			347	15,6%	RR 0,59 (0,34 a 1,01)	-	Baja	Crítica
Medida de Resultado: Tiempo de supervivencia												
2 ^b	ECA	-1		-1	-1		189	24,7%	CRI 0,64 (0,33 a 1,25)	-	Muy Baja	Crítica

a Li 2020, Gharbharan 2020 y Libster 2021; b RS de Chai KL 2020 (Li y Gharbharan)

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?

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.

En las tablas de los anexos (Tabla A4.5.1; Tabla A4.5.2) se recogen ocho trabajos sobre series pediátricas en las que se analiza el tratamiento utilizado⁵⁴⁻⁶⁴: 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 A4.5.3) 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, ventilación mecánica invasiva y no invasiva, soporte inotrópico, etc.) y medias 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.

Destacar el estudio de García-Salido *et al.*⁶² 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...). Asimismo, el estudio de Ouldali *et al.*⁶⁴ – el único con un riesgo global bajo por ROBINS-I – que encuentra resultados significativamente mejores con el uso combinado de Igs con prednisona respecto a Igs, tanto en la variable principal (menor persistencia de fiebre dos días después de iniciar tratamiento o recurrencia de la fiebre en los primeros 7 días) como en las variables secundarias (menor riesgo de uso de segunda línea de tratamiento, soporte hemodinámico, disfunción ventricular izquierda y estancia en UCI).

De la evidencia a la recomendación

La serie 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. 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 con o sin corticoides.

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 combinado de Ig intravenosa y metilprednisona (respecto al uso aislado de Ig intravenosa).

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?

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 red⁶⁵ aporta información sintetizada de 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 ofrece estimaciones fiables de los ensayos clínicos existentes. Sólo hemos incluido en la revisión un ensayo clínico (ECA) que ha evaluado la eficacia de algún estudio que ha quedado fuera de esta revisión, y que hemos revisado para este informe. Los tratamientos considerados en este apartado han sido: remdesivir⁶⁶⁻⁶⁸ con tres ECAs (792 pacientes tratados comparando con 488 pacientes con placebo o cuidados estándar); rivabirina^{69,70} con dos ECAs (seis pacientes tratados comparado con 9 pacientes tratados con cuidados estándar); ritonavir/ lopinavir⁷¹⁻⁷⁶ con 7 ECAs (283 pacientes tratados comparando con 427 pacientes tratados con placebo, cuidados estándar u otros tratamientos), favipiravir^{77,78} con dos ECAs (211 pacientes tratados comparando con 161 pacientes tratados con otros antivirales), umifenovir^{79,80} con dos ECAs (120 pacientes tratados comparando con 167 pacientes tratados con otros antivirales), ácido alfa-lipoico⁸⁰ un ECA (8 pacientes tratados comparado con 8 pacientes tratados con Placebo); baloxavir-Marboxil⁸¹ con un ECA (10 pacientes tratados comparado con 19 pacientes tratados con otro antivírico) o Placebo; alfa-interferón⁸² con un ECA (187 pacientes tratados comparado con 41 pacientes tratados con otros antivíricos); ruxolitinib⁸³ con un ECA (20 pacientes tratados comparado con 21 pacientes tratados con Placebo); colchicina⁸⁴ con un ECA (55 pacientes tratados comparado con 50 pacientes tratados con Placebo); febuxostat⁸⁵ con un ECA (29 pacientes tratados comparado con 25 pacientes tratados con Hidroxicloroquina); beta 1a-Interferón^{86,87} con dos ECAs (46 pacientes tratados comparado con 39 pacientes tratados con cuidados estándar); azvudina⁸⁸ con un ECA (10 pacientes tratados comparado con 10 pacientes tratados con cuidados estándar); y leflunomida⁸⁹ con un ECA (cinco pacientes tratados comparado con cinco pacientes tratados con cuidados estándar).

El ECA de Entrenas Castillo M. *et al.*⁹⁰, no incluido en la revisión de Siemieniuk⁶⁵, estudió calcifediol, con 50 pacientes tratados comparados con 50 pacientes tratados con cuidados estándar. En ella constan las estimaciones de efecto para cada tratamiento.

En la tabla correspondiente del anexo (Tabla A4.6.1) se presentan los estudios evaluados y la valoración de la calidad de la evidencia para remdesivir (Tabla A4.6.2), el único tratamiento con evidencia suficiente de comparación con cuidados estándar o placebo. Otros tratamientos no han mostrado eficacia y no tienen la calidad suficiente para ser evaluados. El estudio de Entrenas Castillo *et al.*, encontró diferencias a favor del tratamiento para reducir el ingreso en UCI, pero no para mortalidad; este estudio tiene un tamaño muestral muy pequeño.

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, y no apoya la eficacia de los tratamientos evaluados. Sólo remdesivir y calcifediol tienen resultados favorables. La evidencia sobre remdesivir es incierta, a favor para disminuir la mortalidad, pero no para evitar la ventilación mecánica. 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. Tampoco contamos con evaluaciones de coste-efectividad. En general estos tratamientos no serían aceptables por clínicos o pacientes informados.

No podemos hacer recomendaciones para remdesivir y calcifediol.

Para el resto de tratamientos la recomendación sería débil en contra.

Tabla 4.7.1- Valoración GRADE. Intervención evaluada: tratamientos antivirales en COVID-19.

Resumen de resultados													
Nº Estudios	Diseño	Limitaciones					Nº pacientes	Efecto				Calidad final	Importancia
		Sesgos	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras		Riesgo basal	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC95%)			
Comparación: Remdesivir vs tratamiento convencional o placebo													
Medida de Resultado: Mortalidad													
3 ECAs		-1	-1	-1	-1		1477	10.6 %	RR 0,64 (0,43 a 0,94)	91/1000 (14 a 154)	Muy Baja	Crítica	
Medida de Resultado: Ventilación mecánica													
3 ECAs		-1	-1	-1	-1		1476	17 %	RR 0,78 (0,57 a 1,08)	111/1000 (17 a 187)	Muy Baja	Crítica	

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.⁹¹

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.⁹²

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 tratamiento⁹³.

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...).

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 hidroxiclороquina 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(8):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.* 2020 Jul 16;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 Jan; 77(1):13-24.
18. Elsayah 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(3):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 Jan; 27(1):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 Jul;92(7):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(6):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(8):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(13):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(13):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(13):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. Veiga VC, Prats JAGG, FariasDLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG *et al.* Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critica coronavirus disease 2019: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2021; 20; 372
36. Zhao J, Cui W, Tian BP. Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020; 24: 524.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19-Preliminary report. The REMAP-CAP Investigators. *MedRxiv*. 2021; (preprint). Citado 2021 Feb. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2>

45. 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.
46. Drug vignettes: Tocilizumab. <https://www.cebm.net/covid-19/tocilizumab/>
47. Tocilizumab for COVID-19. 2021. NICE .15 January 2021. 2021.
48. 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>
49. 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.
50. 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.
51. 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 Oct 12; 10:CD013600
52. 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.
53. 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(5):460-470.
54. 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.
55. 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.
56. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto M V., Vallone MG, Vázquez C, *et al*. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):619-629 57.
57. 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 Jul; 39:e100-e103
58. 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 Aug; 223:14-19.e2
59. 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 Oct; 109:1948-1955
60. Belhadj 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(5):429-436.

61. 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.
62. 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.
63. 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 Nov; 39:e340-e346.
64. 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 Mar 2;325(9):855-864.
65. 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.
66. 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 (19):1813-1826.
67. 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 (10236):1569-1578.
68. 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 (19):1827-1837.
69. 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.
70. 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(10238):1695-1704.
71. 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(19):1787-1799.
72. 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 Trial *Med (N Y).* 2020; 1(1):105-113.e4.
73. 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 (12):11224-11237.
74. 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(5):400-404.
75. 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(3):488-492.

- 76 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(1):824.
- 77 Chen PJ, Chao CM, Lai CC. Clinical efficacy and safety of Favipiravir in the treatment of COVID-19 patients. J Infect. 2020 Dec 7; S0163-4453(20)30766-0.
- 78 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.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 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.
- 83 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(1):137-146.e3.
- 84 Devereux 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(1):42-45.
- 85 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(11):e13600.
- 86 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(10238):1695-1704.
- 87 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.
- 88 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(19):2001435.
- 89 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(6):725-733.
- 90 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.

- 91 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
- 92 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(5):491-500.
- 93 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.

5. Prevención

Preguntas para responder

5.1 Mascarillas

5.1.1 ¿Son efectivas las mascarillas (quirúrgicas/FFP2, N95 o similar) 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 medidas 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 son la base de la prevención frente a la actual pandemia de COVID-19 para la población general. La necesidad de la higiene de manos frecuente, la distancia social, la ventilación de las habitaciones y el uso de mascarillas son probablemente, de momento y hasta que no se pueda vacunar a una parte importante de la población, las armas 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 es obligatorio en lugares públicos desde el 21 de mayo de 2020 para toda la población a partir de 6 años de edad, y se recomienda para los niños de 3-5 años de edad¹.

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 cara².

El 19 de abril de 2020 se publicó en España la Orden SND/354/2020 para regular la comercialización de las mascarillas higiénicas. 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 eficacia³.

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 labial⁴.

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 la tipo IIR que resiste salpicaduras⁵ (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/cm ²)	<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 positivos 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 filtrantes⁶

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

5.1.1. ¿Son efectivas las mascarillas (quirúrgicas/N95 o similar) 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 contacto⁷⁻¹¹.

Por otra parte, se ha encontrado también poca información sobre la efectividad de las mascarillas para la prevención de la COVID-19. Solo 7 de los estudios incluidos en esta revisión (un ensayo clínico aleatorizado [ECA]¹² y 7 observacionales¹³⁻¹⁹) lo investigan. El resto, 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, N95 o similar) se han incluido cinco estudios: dos revisiones sistemáticas (RS) con metanálisis y tres 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)²⁰ incluye ECAs y la revisión publicada por Chu *et al.* (junio 2020)²¹ incluye únicamente estudios observacionales.

Los resultados sobre la efectividad de las mascarillas, independientemente de la enfermedad viral estudiada, son contradictorios según el tipo de diseño del estudio realizado.

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.* 2012²²). 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 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”.

En noviembre de 2020 se publicó un gran ECA (n= 4862)¹² 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 conclusión, ninguno de los ensayos clínicos ha demostrado efectividad en la reducción del riesgo de transmisión de enfermedades virales con mascarillas quirúrgicas, N95 o similar (Figura 5.1.1).

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.

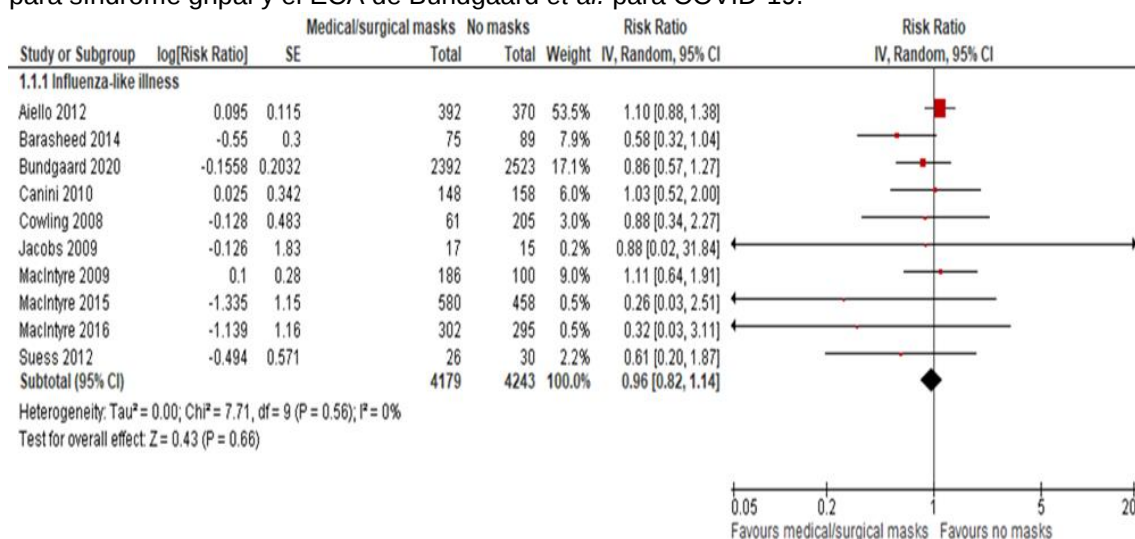


Tabla 5.1.3 Ensayos clínicos aleatorizados: población de estudio y función de la mascarilla

Estudio	Peso en metanálisis %	Población de estudio	Función de la mascarilla
Aiello 2012	64,5	Adultos jóvenes (universitarios)	Preventiva
Barasheed 2014	9,5	Peregrinos mayores de 15 años	Preventiva
Canini 2010	7,3	Hogares con adultos y niños. Los contactos familiares se indicó mascarilla a partir de 10 años. Los casos índice a partir de los 5 años.	Control de fuente y preventiva
Cowling 2008	3,7	Hogares con niños > 2 años y adultos.	Control de fuente y preventiva
Jacobs 2009	0,3	Adultos trabajadores sanitarios	Preventiva
MacIntyre 2009	10,9	Mayores de 16 años	Preventiva
MacIntyre 2015	0,6	Adultos trabajadores sanitarios.	Preventiva

Estudio	Peso en metanálisis %	Población de estudio	Función de la mascarilla
MacIntyre 2016	0,6	Adultos	Control de fuente y preventiva.
Suess 2012	2,6	Hogares con niños y adultos	Control de fuente y preventiva.
Bundgaard 2020	-	> 18 años	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 29 estudios incluidos en la revisión de Chu *et al.* son estudios observacionales sobre infecciones por coronavirus, especialmente SARS y MERS, aunque se presentan seis estudios sobre la COVID-19. 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). En alguno de estos estudios hospitalarios se utilizan mascarillas reutilizables de algodón (12-16 capas). Los autores concluyen que la calidad de la evidencia GRADE es baja para los 10 estudios que pueden ajustar. Dos estudios observacionales (Wang *et al.* y Hong *et al.*), publicados posteriormente, también concluyen que el uso de la mascarilla es efectivo y proporcionan riesgos relativos similares a los de la RS.

Los estudios observacionales, en su conjunto, muestran que el uso de mascarillas quirúrgicas, N95 o similar son efectivas en disminuir el riesgo de transmisión 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	3,2	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Liu 2009	6,7	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Pei 2006	7,9	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Yin 2004	10,3	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Park 2016	2,8	Trabajadores sanitarios	MERS	Preventiva
Kim 2016	0,8	Trabajadores sanitarios	MERS	Preventiva
Heinzerling 2020	0,9	Trabajadores sanitarios	COVID-19	Preventiva
Nishiura 2005	6,5	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Nishiyama 2008	9	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Reynolds 2006	6,7	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva

Estudio	Peso en MA%	Población de estudio	Enfermedad	Función de la mascarilla
Loeb 2004	3,6	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Wang 2020	0,9	Trabajadores sanitarios	COVID-19	Preventiva
Seto 2003	0,9	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Wang 2020	1,7	Trabajadores sanitarios	COVID-19	Preventiva
Alraddadi 2016	5	Trabajadores sanitarios	MERS	Preventiva
Ho 2004	1,9	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Teleman 2004	4,2	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Wilder Smith 2005	6,5	Trabajadores sanitarios	SARS	Preventiva
Ki 2019	0,8	Trabajadores sanitarios	MERS	Preventiva
Kim 2016	1,6	Trabajadores sanitarios	MERS	Preventiva
Lau 2004	7,5	Comunitario, incluye 7% menores de 18 años	SARS	Control de fuente y preventiva
Wu 2004	9,7	Comunitario, incluye adultos y niños > 14 años	SARS	Preventiva
Tuan 2007	0,9	Comunitario, incluye adultos y niños > 2 meses	SARS	Preventiva
Wang Y 2020	-	Comunitario, incluye adultos y niños	COVID-19	Control de fuente y preventiva.
Hong LX 2020	-	Comunitario, incluye adultos y niños	COVID-19	Control de fuente

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 y de los estudios observacionales sobre COVID-19 de Wang *et al.* y de Hong *et al.*

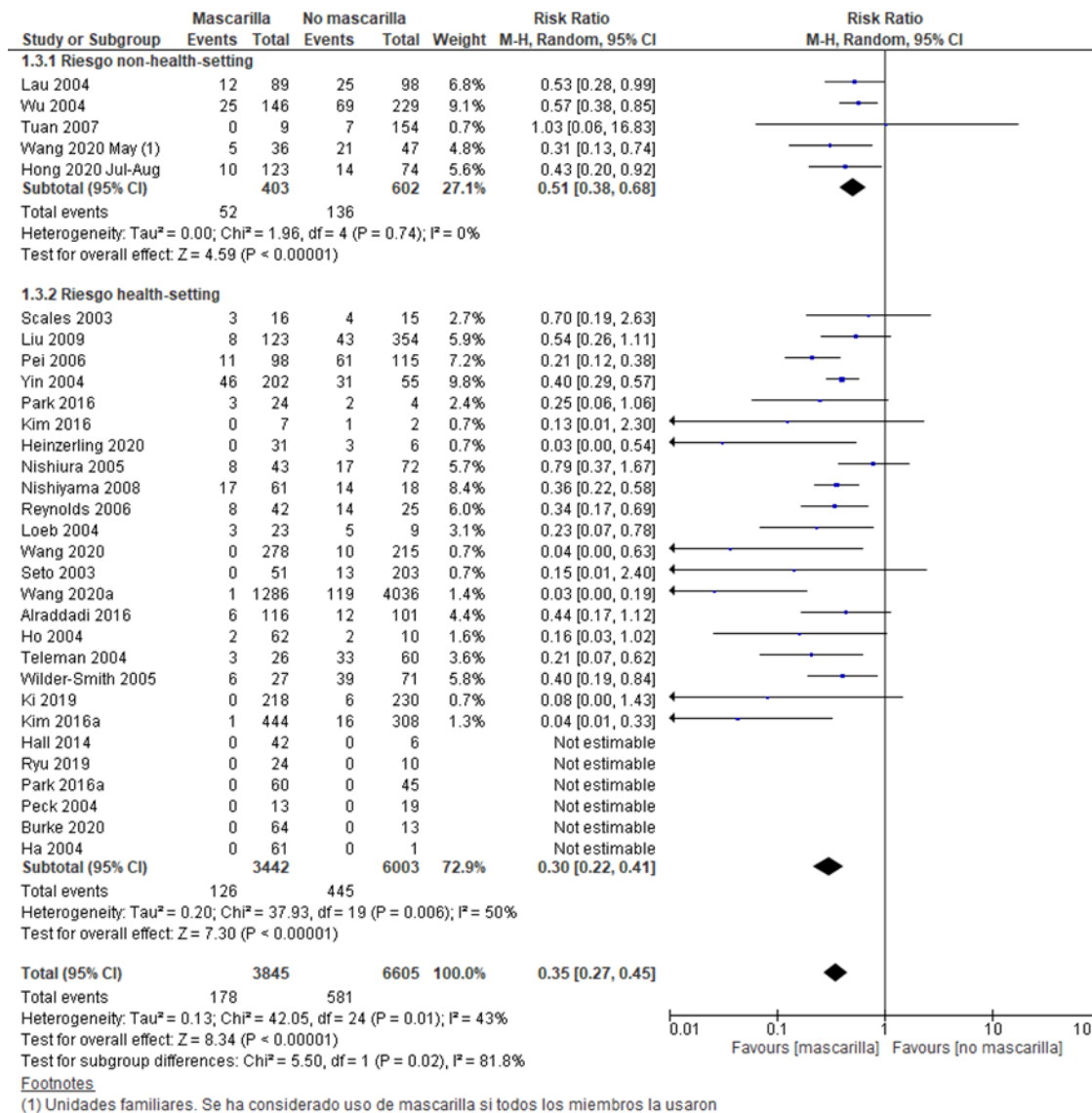
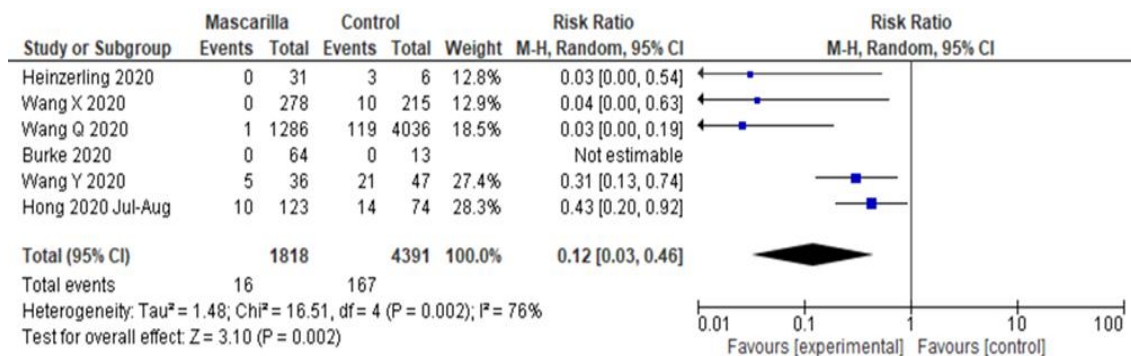


Figura 5.1.3 Forest plot. Estudios Observacionales sobre COVID-19



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)²³.

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 higiénicas². En la revisión de Chu *et al.*, 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 Tailandia¹⁹ con mascarillas quirúrgicas e higiénicas para la prevención de la COVID-19 en contactos estrechos encontró que el uso de la mascarilla higiénica usada durante todo o parte del tiempo de contacto no protegió del contacto (OR: 0,78 [IC 95: 0,32 a 1,90]). Sin embargo, el uso de la mascarilla durante todo el tiempo del contacto previno el contagio (ORa: 0,23 [IC 95: 0,09 a 0,60]), independientemente del tipo de mascarilla, quirúrgica o higiénica.

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 presentan 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 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.*)

Autor, año (Tipo de mascarillas)	Población, número	Dificultad para respirar	Irritación facial o incomodidad	Cefalea	Otros
Canini, 2010 (mascarilla quirúrgica)	Hogares, 105 casos índice	34%	14%	-	46% calor
Chughtai 2019 (mascarilla quirúrgica)	Trabajadores sanitarios, 148	12%	17%	6%	-
MacIntyre 2011 (mascarilla quirúrgica)	Trabajadores sanitarios, 492	12%	11%	4%	-
MacIntyre 2011 (N95)	Trabajadores sanitarios, 949	19%	52%	13%	-
MacIntyre, 2015 (tela y médicas)	Trabajadores sanitarios, 1130	18%	35%	-	-

De la evidencia a la recomendación

Resumen de la evidencia

Efectividad de las mascarillas quirúrgicas, FFP2, N95 o similar.

Existe discrepancia entre los resultados de los ensayos clínicos y los estudios observacionales: mientras los ensayos clínicos no demuestran efectividad, los estudios observacionales encuentran un efecto preventivo importante. Calidad Baja

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 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.

Estudios sobre la COVID-19

Pocos estudios de los incluidos (un ECA y 7 observacionales) 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

Tipo de población que ha participado en los estudios

Los ensayos clínicos se han realizado mayoritariamente a nivel comunitario. 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.

Recomendaciones

Proponemos una recomendación débil a favor del uso de las mascarillas FFP2, N95, quirúrgicas o similar (12-16 capas algodón). 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 socio-económico.
- 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						Nº de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	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							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	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. Accessed 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 tanto de madre hijo, como a través de la leche en niños amamantados.

Se define como transmisión vertical intrauterina SARS-CoV-2 como 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 nacimiento³⁰.

La lactancia materna fue limitada ante la sospecha de que el SARS-CoV-2 pudiese transmitirse 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 vía³¹.

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^{32, 33}.

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 países.

En la RS de Kotlyar³⁴, 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 Newcastle-Ottawa siendo de moderada a baja. Concluyen que puede haber transmisión vertical en una minoría de casos en el tercer trimestre.

Las RS de Dhir (India)³⁵ describe que, en 1141 recién nacidos de madres positivas, 58 tiene 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.

Otras RS analizan RT-PCR e el recién nacido a las 24 horas de vida³⁶ siendo positivas 3/155, en la RS de Ashraf³⁷ hay 4/86 positivos. En una RS³⁸ se incluyen 22 estudios con 108 recién nacidos. Ningún recién nacido fue positivo. La placenta fue analizada en 11 casos siendo tres positivos para SARS-CoV-2.

Un estudio³⁹ 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%).

Dubey⁴⁰ 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 Matar⁴¹, 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.

Un estudio descriptivo multicéntrico⁴² en 16 hospitales con 42 embarazadas en el 3er 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.

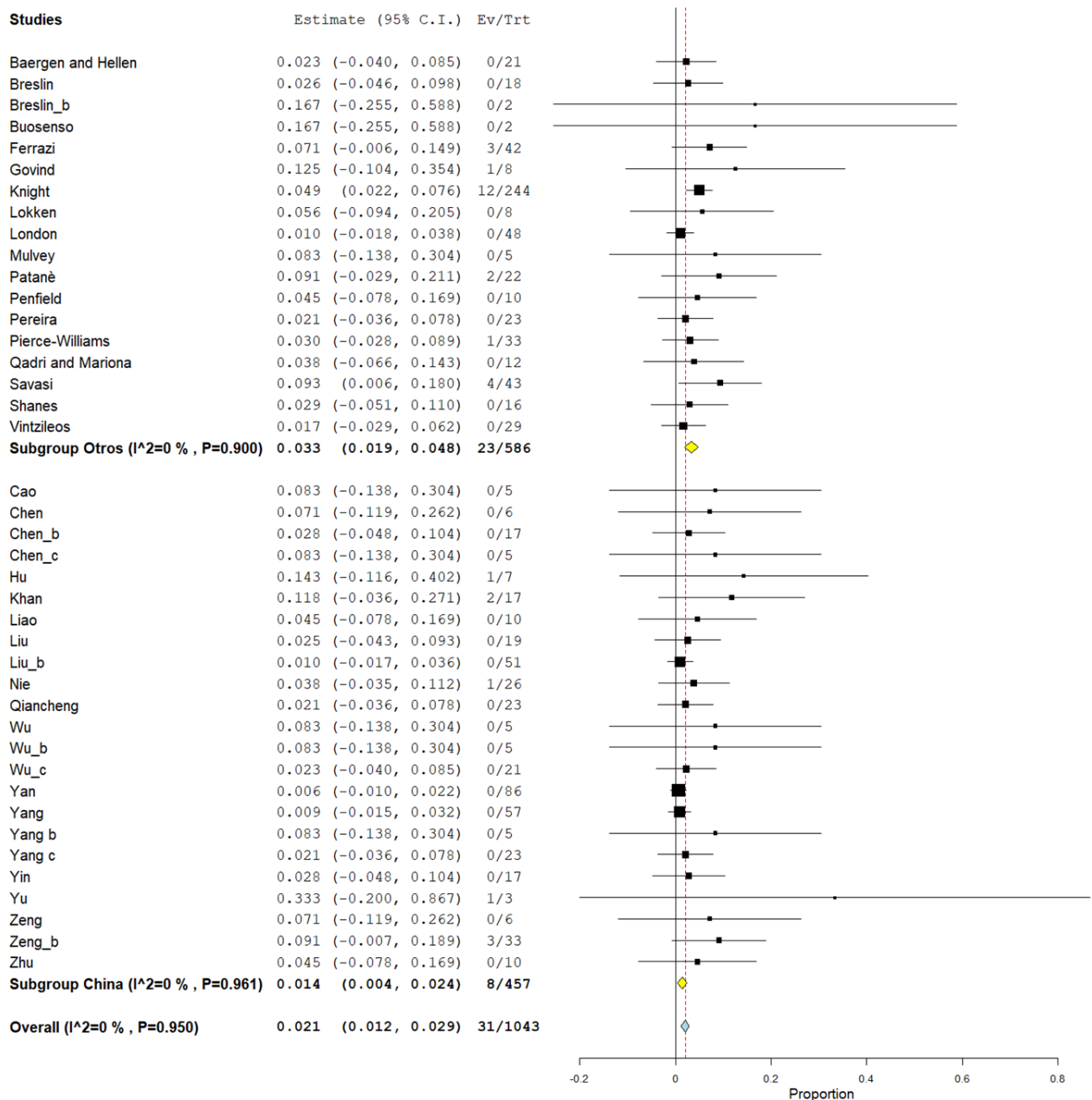
Una RS⁴³ revisa 60 artículos con 1297 embarazadas positivas, realizan RT-PCR a 655 de los recién nacidos, entre 24 horas y 7 días postparto de los cuales 19 son positivos. Respecto a la clínica, tres presentan fiebre y el resto están asintomáticos. En placenta encuentran cuatro positivos y uno en cordón siendo estos niños RT-PCR negativa.

En una reciente RS⁴⁴ 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 los que describe los resultados de la realización de RT-PCR en el recién nacido, Se seleccionaron las series de casos de la RS de Kotlyar³⁴ 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)

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.



En conjunto, los estudios encuentran que la la transmisión de la infección por SARS-CoV-2 al recién nacido de madre con COVID-19 es muy baja sin poder conocer si la infección se produjo intraútero, intraparto o postparto.

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 post-natalmente.

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 cesárea⁴⁵. 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 incluyen las series de casos de los artículos de Koytlar³⁴ y se añaden las series de casos de las publicaciones posteriores. Se analiza 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 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

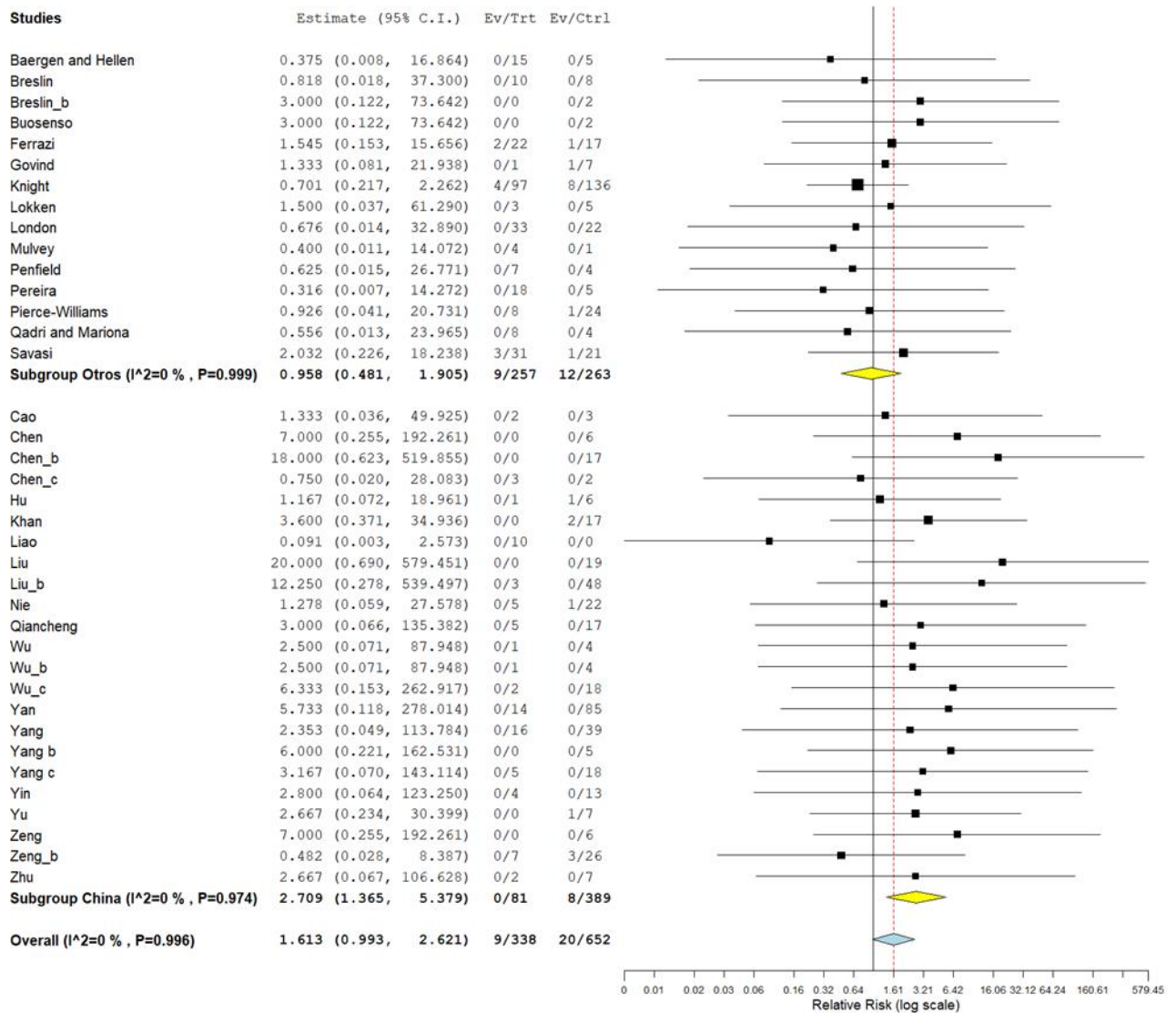
La calidad de la evidencia es baja. Los estudios se basan en series de casos que describen la realización de pruebas al recién nacido, habiendo gran variabilidad en el momento de realización, técnica y sin descripción de medidas de aislamiento. Se trata de estudios observacionales de calidad baja.

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 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 a criterios obstétricos y no en cuanto a 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, IHAN³¹, AAP⁴⁶ 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 amamantar⁴⁷.

En cuanto a la presencia de SARS-CoV-2 en leche materna o transmisión a través del amamantamiento, en la RS de Petirroso⁴³ 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 RS⁴⁸ revisa 340 artículos, 37 de ellos con 77 madres amamantando y con muestras de leche materna. Fueron positivos 19/77 niños. En los estudios de las muestras de leche mediante determinación de ARN de SARS-CoV-2 mediante análisis RT-PCR 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)⁴⁴ 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 España⁴⁹, 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.

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, 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 comparen la infección entre ellos.

En un estudio de cohortes⁵⁰ 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 5-7 días. 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 estudio³⁹ de cohortes multicéntrica describen que de 140 madres SARS-CoV-2 positivas fueron todos los recién nacidos negativos en las primeras 24 horas. Las medidas 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 niño⁴⁴.

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 protocolo⁵¹.

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 ellos⁵²⁻⁵⁴ ofrecen sus resultados como casos nuevos diagnosticados o incidencia acumulada en la población general. El estudio de Banholzer⁵² 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. Auger⁵³ por su parte calcula la disminución de la incidencia acumulada (IA) en casos/10⁶ 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. Iwata⁵⁴ 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)⁵⁵⁻⁵⁷ miden la disminución en el número de reproducción de la epidemia (R_0) relacionado con el CC. Zhang utilizando datos de transmisión obtenidos en Shanghai 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 Stage⁵⁸ 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 los mismos 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 PHAS⁵⁹ y el de Yoon⁶⁰ 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/10⁶ hab. y en Suecia un 2,1% del total con una IA de 508 casos/10⁶ hab. 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)

Yoon⁶⁰ 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*⁶¹ de agosto, 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 Canadá⁶² se incluyen también en la Tabla A5.3.1. Dos nuevos estudios^{63, 64} 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 5/10⁶ 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 estudios⁶⁵⁻⁶⁷ presentan muestreos aleatorios de colegios y estudiantes para identificar casos asintomáticos. La mayoría informan 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)⁶⁸, 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; Miron⁶⁹ 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 Peaper⁷⁰ 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 Suecia⁷¹ vuelve a confirmar que el riesgo para los profesores de preescolar y primaria de COVID-19 grave, es menor que en otras profesiones, excluyendo de la comparación a los sanitarios y ajustando por edad.

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 más sugerían un efecto benéfico 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 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 estudios⁵³ 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 pudieran ser revisadas. Será recomendable atender a próximos estudios en este sentido.

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, si los padres son trabajadores sanitarios, las repercusiones podrían afectar a la mortalidad por COVID-19^{72,73}. 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 laborales⁷⁴.

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. 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 escolar⁷⁵. 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 ellos⁷⁶⁻⁷⁸, incremento de problemas de salud mental, sobre todo cuadros ansiosos y depresivos⁷⁹, un mayor riesgo de accidentes domésticos⁸⁰, aumento de las cifras de obesidad infantil⁸¹ e incremento preocupante del uso y dependencia de pantallas.

Todas estas limitaciones 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 encuentran evidencias consistentes y de alta calidad que aconsejen el cierre de los colegios y guarderías y existen sospechas razonables sobre 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 manteniendo una adecuada implantación y cumplimiento de todas las medidas de higiene, distanciamiento social y detección precoz de casos y contactos en los ámbitos educativos de cualquier nivel.

Bibliografía

1. World Health Organization. (2020). Mask use in the context of COVID-19: interim guidance, 1 December 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337199>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. 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 a 33602. [consultado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2020-5142>.
3. Ministerio de Industria, Comercio y Turismo. COVID-19. Guías para la fabricación y selección de mascarillas, protección ocular y facial, guantes y ropa de protección. [Internet]. [consultado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.mincotur.gob.es/es-es/COVID-19/Paginas/guias-para-fabricacion-de-mascarillas-y-ropa-de-proteccion.aspx>.
4. 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. [consultado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2021-2046&p=20210212&tn=2>.
5. Ministerio de Industria, Comercio y Turismo. COVID-19. Mascarillas quirúrgicas. Mascarillas tipo producto sanitario como legalizarlas; también llamadas quirúrgicas. [Internet]. [consultado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.mincotur.gob.es/es-es/COVID-19/industria/GuiaFabricacionEpis/Mascarillas%20Quirurgicas/mascarillas-quirurgicas-producto-sanitario-como-legalizarlas-MS-v4.pdf>.
6. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo de trabajo de productos sanitarios. Información básica relativa a las mascarillas filtrantes y quirúrgicas. [Internet]. [consultado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/documentos/COVID-19_Identificacin_mascarillas_GPS_v2.pdf.
7. Canini L, Andréoletti L, Ferrari P, D'Angelo R, Blanchon T, Lemaitre M, *et al.* Surgical Mask to Pre-vent Influenza Transmission in Households: A Cluster Randomized Trial. PLoS One. 2010; 5: e13998.
8. Cowling BJ, Fung ROP, Cheng CKY, Fang VJ, Chan KH, Seto WH, *et al.* Preliminary findings of a randomized trial of non-pharmaceutical interventions to prevent influenza transmission in households. PLoS One. 2008; 3(5):e2101.
9. 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.
10. Lau JTF, Lau M, Kim JH, Wong E, Tsui HY, Tsang T, *et al.* Probable Secondary Infections in House-holds of SARS Patients in Hong Kong. Emerg Infect Dis. 2004; 10(2):235-43.
11. Tuan PA, Horby P, Dinh PN, Mai LTQ, Zambon M, Shah J, *et al.* SARS transmission in Vietnam out-side of the health-care setting. Epidemiol Infect. 2007; 135(3):392-401.
12. Bundgaard H, Bundgaard JS, Raaschou-Pedersen DET, von Buchwald C, Todsén 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.

13. 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.
14. 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 facemask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health.* 2020; 5(5):e002794.
15. 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(15):472-6.
16. 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(9):e0238342.
17. Wang X, Pan Z, Cheng Z. Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use. *J Hosp Infect.* 2020 May; 105(1):104-5.
18. 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* 2020.04.20.20064899. <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20064899>.
19. Doung-Ngern P, Suphanchaimat R, Panjangampatthana A, Janekrongtham C, Ruampoom D, Dao-chaeng N, *et al.* Case-Control Study of Use of Personal Protective Measures and Risk for SARS-CoV-2 Infection, Thailand. *Infect Dis.* 2020 Nov;26(11):2607-16.
20. 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. Part 1 - Face masks, eye protection and person distancing: systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Nov 20;11:CD006207.
21. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. 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; 395:1973–87.
22. 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(1):e29744.
23. 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(4):e006577.
24. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, *et al.* Surgical Mask vs N95 Respirator for Preventing Influenza Among Health Care Workers. *JAMA.* 2009; 302(17):1865-71.
25. Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA, *et al.* N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 322(9):824-33.
26. Bakhit M, Krzyzaniak N, Scott AM, Clark J, Glasziou P, Del Mar C. Downsides of facemasks and possible mitigation strategies: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021; 11(2):e044364.

27. 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(2):233-41.
28. 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 Respir Viruses.* 2011; 5(3):170-9.
29. MacIntyre CR, Wang Q, Seale H, Yang P, Shi W, Gao Z, *et al.* A randomized clinical trial of three options for N95 respirators and medical masks in health workers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(9):960-6.
30. Documento técnico. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. Versión 17 junio 2020. [Internet]. (consultado el 15/02/2021). Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf
31. Nacimiento y lactancia materna ante la pandemia de Coronavirus COVID-19. Recomendaciones IHAN para profesionales ante la pandemia por SARS-COV-2. (consultado 20/02/2021) Disponible en: https://www.ihan.es/wp-content/uploads/SARS-CoV-2_y_LM-RECOMENDACIONES-IHAN-v02_04_2020FP-.pdf
32. Barrero-Castillero A, Beam KS, Bernardini LB, Cordova Ramos EG, Davenport PE, Duncan AR, *et al.* COVID-19: neonatal and perinatal perspectives. *J Perinatol.* 2020.
33. American Academy of Pediatrics. FAQs: Management of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed COVID-19. (consultado 1/03/2021). Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>.
34. 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.* 2021; 224: 35-53
35. 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.* 2020; (preprint) (citado 15/01/2021). Disponible en <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa059>
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.

41. 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.
42. 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.* 2020; 109: 2302-8.
43. Pettiroso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2020; 60:640-59.
44. 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.* 2020; 127:1324-36.
45. Api O, Sen C, Debska M, Saccone G, D'Antonio F, Volpe N, *et al.* Clinical management of corona-virus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: recommendations of WAPM-World Association of Perinatal Medicine. *J Perinat Med.* 2020; 48:857-66.
46. Breastfeeding Guidance Post Hospital Discharge for Mothers or Infants with Suspected or Con-firmed SARS-Co V-2 Infection (consultado 09/03/2021) Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/breastfeeding-guidance-post-hospital-discharge/>
47. 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 Pediatrics.* 2020;223:234-6.
48. 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.
49. 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.
50. Salvatore CM, Han J-Y, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, *et al.* Neonatal management and out-comes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet child Adolesc Healh.* 2020; 4:721-7.
51. 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 (consultado 20/02/2021). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013689/full>
52. 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.
53. 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* 2020; 324:859-70.
54. 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.

55. 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* 2020; 368:1481–6.
56. 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: 1.
57. 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.
58. 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. *MedRxiv.* 2020; 1–28.
59. Public Health Agency of Sweden. Covid-19 in schoolchildren: A comparison between Finland and Sweden. 2020; 1–15.
60. 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.
61. National Collaborating Centre for Methods and Tools COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19. Rapid Review: What is the specific role of daycares and schools in COVID-19 transmission? ECDC 2020: (August), 31.
62. National Collaborating Centre for Methods and Tools. Living Rapid Review Update 12: What is the specific role of daycares and schools in COVID-19 transmission? January 21, 2021.
63. Ismail SA, Saliba V, Lopez Bernal J, Ramsay ME, Ladhani SN. 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 (3):344-353.
64. 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. *MedRxiv* 2021.01.05.20248952
65. 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.
66. COVID-19 in schools and early childhood education and care services-the Term 3 experience in NSW. NCIRS 2020. [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2020-10/COVID-19%20Transmission%20in%20educational%20settings%20in%20NSW%20Term%203%20report_0.pdf
67. 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* 25:2001911
68. Harris DN, Ziedan E, Hassig S. The Effects of School Reopenings on COVID-19 Hospitalizations [Internet]. 2021. Available from: <https://www.reachcentered.org/publications/the-effects-of-school-reopenings-on-covid-19-hospitalizations>
69. Miron O, Yu KH, Wilf-Miron R, Kohane I, Davidovitch N. COVID-19 infections following physical school reopening. *Arch Dis Child* 2020; 0:1-2.

70. 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*. 2020; Publish Ah:1–7.
71. Ludvigsson JF, Engerström L, Nordenhäll C, Larsson E. Open Schools, Covid-19, and Child and Teacher Morbidity in Sweden. *N Engl J Med* [Internet]. 2021: Feb 1
72. 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* 5: e271–8
73. 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 childcare subsidies: A simulation study. *BMC Med*. 2020; 18.
74. Esposito S, Principi N. School Closure during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An Effective Intervention at the Global Level? *JAMA Pediatrics* 2020; 174: 922–3
75. 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 [Internet]. Available from: www.unicef-irc.org
76. Sidpra J, Abomeli D, Hameed B, Baker J, Mankad K. Rise in the incidence of abusive head trauma during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 2021; 106: e14.
77. Pereda N, Díaz-Faes DA. Family violence against children in the wake of COVID-19 pandemic: a re-view of current perspectives and risk factors. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. BMC 2020; 14: 40.
78. COVID-19 causes disruptions to child protection services in more than 100 countries, UNICEF sur-vey finds. Available from: <https://www.unicef.org/press-releases/covid-19-causes-disruptions-child-protection-services-more-100-countries-unicef>
79. 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020; 59: 1218-1239.
80. 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.
81. 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.

6. Vacunas

Preguntas para responder

- 6.1. ¿Cuál es el estado actual del proceso de fabricación de la vacuna 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 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. Es de esperar que la producción científica aumente en los próximos meses, y se añadan estudios de efectividad de las distintas vacunas y estudios en grupos de población que no se han incluido en los ensayos clínicos preautorización, fundamentalmente en niños¹.

Toda la investigación hasta el momento está centrada en adultos, por lo que la evidencia para niños es indirecta.

6.1. ¿Cuál es el estado actual del proceso de fabricación de la vacuna 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 2 de marzo de 2021 las vacunas que se encuentran en fases clínicas de su investigación, y que han publicado resultados, son las que figuran en la tabla 6.1.1. Las vacunas que han llegado a la fase 3 ya se están fabricando y administrando en distintos países.

En la Unión Europea hasta el 8 de febrero de 2021 se han autorizado tres vacunas contra el COVID-19: *Comirnaty* (Pfizer-BioNTech) el 22 de diciembre de 2020, *COVID-19 vaccine Moderna* el 8 de enero de 2021 y *COVID-19 vaccine Astra-Zeneca* el 1 de febrero 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 fases clínicas de investigación y han publicado resultados (2 de marzo de 2021).

PLATAFORMA	LABORATORIO/INSTITUCIÓN	FASE	PUBLICACIONES
Vector viral no replicante	ASTRA-ZENECA	1 y 2	Folegatti MP ² Ewer KJ ³ Barret JR ⁴
		3	Voysey M ⁵ Voysey M ⁶ Ramasamy MN ⁷
	CANSINO	1 y 2	Zhu F ⁸
	GAMALEYA	1 y 2	Logunov DY ⁹
		3	Logunov DY ¹⁰
	JANSSEN	1 y 2	Sadoff J ¹¹
		3	Información FDA ¹²
	NOVAVAX	1 y 2	Keech C ¹³
Vacunas inactivadas basadas en subunidades de proteínas	CLOVER	1	Richmond ¹⁴
	BIOPHARMACEUTICALS		
	SANOFI/GSK		Nada publicado
Vacunas inactivadas virus completos	SINOPHARM	1 y 2	Xia S ¹⁵
	SINOVAC	1 y 2	Zhang Y ¹⁶
	SINOVAC	1 y 2	Wu Z ¹⁷
	IMB-CAMS*	2	Che Y ¹⁸
	BHARAT BIOTECH	1	Ella R ¹⁹
ARN mensajero	PFIZER/BIONTECH	1 y 2	Mulligan MJ ²⁰ Sahin U ²¹ , Walsh EE ²²
		3	Polack FP ²³
	MODERNA	1 y 2	Jackson LA ²⁴ Anderson EJ ²⁵ , Widge AT ²⁶
		3	Baden LR ²⁷
	CUREVAC		Nada publicado
	DYNAMAX/MEDICAGO	1 y 2	Ward BJ ²⁸
Vacunas basadas en partículas virus-like			
Vacunas de ADN	INOVIO	1	Tebas P ²⁹

*Institute of Medical Biology (IMB), Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS), China

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. Todas ellas mantienen en marcha los estudios y los resultados son preliminares en su mayoría.

En estos momentos, 2 de marzo de 2021, dos vacunas con tecnología de vector viral no replicante y dos basadas en ARN mensajero (ARNm) son las que aportan datos de eficacia. La vacuna de Janssen pertenece también al primer grupo, pero, aunque la FDA facilita la información disponible sobre ella¹², no ha sido publicado el ensayo clínico aleatorizado (ECA) en ninguna revista biomédica, por lo que no incluiremos su valoración en este documento sino en próximas actualizaciones.

6.2.2. Eficacia de las vacunas de vector viral no replicante

La vacuna rusa, de **GAMALEYA o Sputnik V** ¹⁰ 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%.

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia en personas menores de 18 años.

La conocida como **vacuna de Oxford o de ASTRA-ZENECA** utiliza adenovirus de chimpancé que vehiculiza la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 y publica cuatro ECAs, realizados en Brasil, Sudáfrica y Reino Unido^{5, 6}, que todavía están en marcha, y, por tanto, los resultados publicados son provisionales. Aportan los resultados agrupados sobre seguridad y eficacia en adultos de más de 18 años. La vacunación comprende dos dosis estándar (SD/SD) de 5×10^{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 primovacuna (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, no aclarados por los autores. Los resultados de estos pacientes se incluyeron en los resultados globales.

Los resultados de eficacia disponibles corresponden a cuatro 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 14 días después de la segunda dosis fue del 66,7% (IC 95: 57,4 a 74,0); 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.

Solo el 12,1% de los participantes tenían más de 55 años, por lo que no se pueden inferir conclusiones sobre la eficacia en los adultos de mayor edad.

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.

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 ECA²³, 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 dos 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 ($\geq 92\%$) 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).

No se ha establecido la seguridad y eficacia en personas menores de 16 años.

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.*²⁷ es un análisis de eficacia y seguridad de la vacuna ARNm-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 ARNm-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% (IC95: 88,6 a 96,5) por protocolo, al recibir un participante del GI equivocadamente placebo. Un segundo resultado de eficacia, la prevención del COVID-19 grave, fue del 100% al desarrollar COVID-19 grave 30 voluntarios en GC, frente a ningún caso en el GI.

Este COVE trial concluye que la administración de la vacuna ARNm-1273 SARS-CoV-2 es eficaz a corto plazo para la prevención del COVID-19 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 dos meses.

6.2.4. Nuevas cepas y eficacia vacunal

Al igual que otros virus ARN como el de la gripe o el VIH, el SARS-CoV-2 puede presentar variantes que escapan a la neutralización de los anticuerpos. Este tipo de mutación de “escape inmunológico adaptativo” se ve en la variante B.1.351 o sudafricana. En el momento actual existen tres variantes que preocupan y que comparten mutaciones en una región de la proteína S de la espícula, llamada RBD (o de dominio de interacción con el receptor), frente a la que se producen el 80% de los anticuerpos neutralizantes encontrados en el suero de los pacientes convalecientes o tras la vacunación. Estas tres variantes son:

- **a.- Variante B.1.1.7 o variante británica.** Presenta mayor afinidad por los receptores AC2, mayor transmisibilidad (56% más transmisible, IC 95: 50 a 74)³⁰ y mayor carga viral, con un número de ciclos mucho más bajo. Detectada hasta el momento en 101 países, es la variante más prevalente en Reino Unido; en España varía de un 0,4 a un 53,3% según las regiones. 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 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 µgr 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 51 países.
- **c.- Variante 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 29 países.

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 del 23 de febrero de 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---23-february-2021>).

6.2.5. 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.

No se dispone de datos oficiales de efectividad en España, pero extraoficialmente se han comunicado importantes descensos de incidencia de COVID-19 en residencias de ancianos, lugares que han sido prioritarios en la campaña de vacunación.

Así, en Cataluña, a 3 de febrero de 2021 la tasa de positividad por cada 100 000 hab. en las residencias ha pasado en una semana de 1114 a 683, un 38,7% menor, siendo el descenso más notorio que en la población general, sin vacunar, cuya reducción es del 16,6%.

En el País Vasco, en Vizcaya los geriátricos registraron su pico de residentes infectados el 27 de enero y han conseguido reducir sus casos activos en un 40% a fecha 10 de febrero, frente al 18% al que ha descendido esa cifra en el conjunto de la población vizcaína.

El estado de Israel está administrando masiva y rápidamente la vacuna de Pfizer-BioNTech a su población. Un estudio observacional en 1 163 534 personas³¹ 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 1 137 775 mayores de 18 años vacunados, comparados con 3 271 836 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 85% (IC 95: 76 a 91); el resultado con ChAdOx1 (Astra-Zeneca) fue de 94% (IC 95: 73 a 99)³².

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.

De momento, la vacuna de ASTRA-ZENECA⁶ 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]).

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 la 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.

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%) que se dieron 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.

6.4.3. Información de la Agencia Española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) de farmacovigilancia en España

El resumen del informe de farmacovigilancia del día 9 de febrero refiere:

- Tras la revisión de los datos disponibles, no se ha identificado ninguna reacción adversa hasta ahora desconocida que pueda ser motivo de preocupación.
- Hasta el 24 de enero de 2021, se han administrado en España 1 131 805 dosis de vacunas COVID-19, habiéndose recibido 1555 notificaciones de acontecimientos adversos. Los acontecimientos más frecuentemente notificados siguen siendo los trastornos generales (fiebre, dolor en la zona de inyección), del sistema nervioso central (cefalea, mareos) y del aparato digestivo (náuseas, diarrea).

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/20-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. No se dispone de comparaciones de pautas postcomercialización, por lo que las vacunas deben administrarse con la pauta indicada en la ficha técnica de cada una de ellas. No obstante, dada la situación de escasez de vacunas en estos momentos, serían admisibles adaptaciones razonadas de la pauta vacunal si las autoridades sanitarias lo indicasen.

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

Sería deseable que toda la población recibiese alguna de las vacunas contra la COVID-19. Sin embargo, hay grupos de población, como los niños y las embarazadas que no han sido incluidos en los ensayos clínicos, y por tanto se desconoce la eficacia y seguridad en estas poblaciones. Del mismo modo, debido a la escasez de dosis y a las dificultades logísticas, se impone una priorización por parte de las autoridades sanitarias para proteger de forma escalonada a los distintos estamentos de la población.

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 (tablas 6.2 y 6.3), pero esta calidad es baja para la administración de vacunas en niños, dado que se trata de evidencia indirecta a través de ECAs realizados en adultos.

La evidencia procede de ensayos clínicos aleatorizados y enmascarados, bien diseñados, pero no ha concluido el seguimiento de los pacientes. Hay grupos de población infrarrepresentada en los ECAs como los mayores o personas con enfermedades, y de otros grupos no hay datos, como niños o embarazadas (tablas de síntesis de la evidencia en el anexo).

Las vacunas contra la COVID-19 están siendo aprobadas por procedimientos de urgencia dada la gravedad de la pandemia. La población en general está dispuesta a aceptar la vacunación, aunque hay una influencia sin precedentes de la información en los medios de comunicación y en las redes sociales con mensajes en ocasiones confusos, contradictorios o directamente falsos.

A pesar de que los datos de efectividad de la vacunación son preliminares, la eficacia demostrada en los ensayos clínicos 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 son suficientemente robustos, pero no muestran menor eficacia o seguridad que en grupos de edad más jóvenes
	No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia en niños
Calidad moderada	Las vacunas han mostrado que son seguras, con efectos secundarios transitorios, generalmente leves o moderados, sin diferencia con los grupos control

*esta valoración se refiere a la población mayor de 16 años. En menores, al tratarse de información indirecta, la calidad de la evidencia sería baja en todas las afirmaciones.

Recomendaciones

Las vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 parecen seguras y eficaces, con una calidad de la evidencia moderada debido a que, aunque la evidencia procede de ensayos clínicos en general bien diseñados, los resultados son preliminares y hay grupos poblacionales que no se han incluido. La calidad de la evidencia es baja para la población pediátrica.

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 sea favorable a la vacunación. Por tanto, se formula la siguiente 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 6.2. Tabla GRADE, estudios sobre vacunas de vector viral no replicante

Limitaciones							Resumen de resultados				Calidad final	Importancia		
										Efecto				
										Riesgo basal			Efecto relativo	Efecto absoluto
Nº Estudios	Diseño	Riesgo Sesgo	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras	Nº pacientes	Riesgo basal	Efecto relativo	Efecto absoluto				
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 6.3. Tabla GRADE, estudios sobre vacunas ARN mensajero

							Resumen de resultados				Calidad final	Importancia				
							Limitaciones						Efecto			
							Nº Estudios	Diseño	Riesgo Sesgo	Inconsistencia			Relación indirecta	Imprecisión	Otras	Nº pacientes
Medida resultado 1: Eficacia de la vacuna																
2ª	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) *																
2ª	ECA	-1					21862	0,55%	RR 1,09 (0.9 a 1,32)		moderada	importante				

^a Polack 2020, Baden 2020

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. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:467–78.
3. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, *et al.* T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med*. 2021;27:270–8.
4. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, *et al.* Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. 2021;27:279–88.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396:479–88.
9. Logunov DY, Dolzhikova I V, Zubkova O V, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V, Dzharullaeva AS, *et al.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396:887–97.
10. 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.
11. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, *et al.* Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;NEJMoa2034.
12. VRBPAC. FDA Briefing Document Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. 2021.
13. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, *et al.* Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2320–32.

14. Richmond P, Hatchuel L, Dong M, Ma B, Hu B, Smolenov I, *et al.* Safety and immunogenicity of S-Trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2021;397:682–94.
15. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, *et al.* Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020;324:951–60.
16. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099:30843–4.
17. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;S1473-3099.
18. Che Y, Liu X, Pu Y, Zhou M, Zhao Z, Jiang R, *et al.* Randomized, double-blinded and placebo-controlled phase II trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1703.
19. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;S1473-3099.
20. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586:589–93.
21. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, *et al.* COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses. *Nature*. 2020;586:594–9.
22. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, *et al.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020;383:2439–50.
23. 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.
24. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, *et al.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383:1920–31.
25. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, *et al.* Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020;383:2427–38.
26. Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, *et al.* Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:80–2.
27. 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.
28. Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, Atkins J, Boulay I, Charbonneau PY *et al.* Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 1 Disease Produced in Plants. *medRxiv*. 2020;

29. Tebas P, Yang S, Boyer JD, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A, *et al.* Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021;31:100689.
30. 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>
31. 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;
32. Vasileiou E. Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people. preprint. 2021;

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 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). <u>Datos sobre gravedad:</u> 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%. <u>Confirmación microbiológica:</u> incluyen casos confirmados COVID-19 sin aportar información del método diagnóstico empleado. La serie más grande, 34% (728/2135), RT-PCR positivas <u>Síntomas:</u> 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%. <u>Datos de gravedad:</u> 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. 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%; I²: 35%, p: 0,006), Cefalea (8 estudios, COVID-19 leve): 3,7% (IC95: 3,1 a 4,4%; I²: 31%; p: 0,01). Convulsiones (7 estudios, COVID-19 grave): 3,1% (IC95: 1,8 a 5,4%; I²: 27%; p: 0,02). Encefalopatía (5 estudios, COVID-19 grave): 12,6% (IC95: 8,7 a 17,9%; I²: 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); I²: 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 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% <u>G1: Planta hospitalización:</u> 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%. <u>G2: UCI:</u> 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%. - <u>Síntomas:</u> 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) <u>Mortalidad:</u> 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 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%. <u>Raza/etnia:</u> asiático 5,6%, negra 4%, blanca 34,4%, latino/hispano 50,4%. <u>Confirmación microbiológica:</u> todos RT-PCR positiva <u>Comorbilidad:</u> 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%. <u>Clínica:</u> 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). <u>Ingresos:</u> 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. Sobrerepresentación 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 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% - <u>Confirmación microbiológica:</u> no detallada - <u>Etnia:</u> latina 38,6%, negra 32,9%, blanca 10%, otras 18,6%. - <u>Comorbilidades:</u> obesidad 30,3%, respiratoria 24,3%, cardíaca 5,7%, oncohematológica/inmunodepresión 17,1%, diabetes 12,9%, neurológico 14,3%. ≥ 2 comorbilidades: 25,7%, ≥ 3 comorbilidades 2,9%. - <u>Síntomas:</u> 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 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). <u>Confirmación microbiológica:</u> infección confirmada RT-PCR NF (umbral de ciclo < 40) o alta sospecha: anosmia o disgeusia, contacto familiar, alteración tomografía pulmonar, serología positiva o afectación cardíaca. <u>Etnia:</u> no datos. <u>Comorbilidad:</u> 29,2%, anemia falciforme 8,3%, asma 5,2%, condición IMD 4,7%, RNPT 4,2%, obesidad 2,6% <u>Clínica:</u> 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
Göttinger F 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%. <u>Confirmación microbiológica:</u> en todos los casos: 78% hospitalaria, 9% centros de segundo nivel y 13% en Atención Primaria. <u>Etnia</u> no datos <u>Comorbilidad:</u> 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%. <u>Síntomas:</u> asintomáticos: 16%, fiebre 65%, infección tracto respiratorio superior 54 %, infección tracto respiratorio inferior 25%, gastrointestinal 22%, cefalea 28%. <u>Ingresos</u> 62%. UCI 8%, VM 4%. <u>FR ingreso en UCI en análisis multivariante fueron:</u> 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 <u>Otras medidas:</u> 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 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). <u>Etnia:</u> hispano 45,8%, negros 29,7%, blancos 14,1%, asiáticos o del pacífico 4,6%. <u>Comorbilidad</u> (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%, cardíaco 3,2%. <u>Síntomas:</u> (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%). <u>Hospitalización</u> (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. <u>Ingreso</u> (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%. <u>Ingreso UCI</u> (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. <u>Tasa hospitalización</u> 8x10⁵ 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. Infrarregistro 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 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%. <u>Confirmación microbiológica:</u> 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 <u>Etnia:</u> no datos <u>Comorbilidad</u> global: 4,9%, edema cerebral 2%, diabetes mellitus 2% y asma 2%. <u>Síntomas:</u> fiebre > 37,3°C 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 cardíaca, 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 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%. <u>Confirmación microbiológica:</u> RT-PCR NF u OF. Definen los umbrales de ciclo para el diagnóstico +/-dudoso. <u>Etnia:</u> no datos. <u>Comorbilidad:</u> cardíaca 1,9% <u>Síntomas:</u> 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
Nathan N 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 %. <u>Confirmación microbiológica:</u> RT-PCR. NF+ (a veces en heces) y/o TC torácica (si dificultad respiratoria) con hallazgos característicos descritos. <u>Etnia:</u> subsahariana y caribeña 43%, europea 35%, oriente medio y Magreb 17%. <u>Comorbilidad:</u> 52% (hasta 86% en grupo > 10 años), asma, anemia falciforme y obesidad-sobrepeso 13% cada una. <u>Síntomas:</u> 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 2020 EEUU Transversal, retrospectivo, multicéntrico	CI: ≤21 años con RT-PCR + COVID-19, de 9 marzo a 1 junio 2020. CE: contacto domiciliario adulto, sanitarios y embarazadas.	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%. <u>Confirmación microbiológica:</u> 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. <u>Raza:</u> blanca 49,8%, negra 29,6%, asiática 3,2%, multirracial 3,6. <u>Etnia:</u> hispano/latino 10,2, no hispano-latino 87,8%. <u>Comorbilidad:</u> no hay en 42,9%, asma 20,5%, obesidad 13,0%. <u>Síntomas:</u> 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%. <u>Ingreso</u> 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 +
Paquette D 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%. <u>Confirmación microbiológica:</u> todos confirmados por laboratorio, no especifican método. <u>Etnia y comorbilidad:</u> no hay datos. <u>Clínica:</u> (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.

Estudio, diseño y localización	Muestra	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Paz-Alvárez LA 2020 Cuba Transversal, Retrospectivo, unicéntrico	CI: menores de 18 años 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%. <u>Etnia y comorbilidad:</u> no hay datos. <u>Síntomas:</u> 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.
Pereira M 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 <u>SIM-PedS</u> positivo y negativo. N: 66 (de 371 sospechosos [18%]) <u>Confirmación microbiológica:</u> 92,5% por RT-PCR, 7,5% por serología. Dos grupos 1. <u>SIM-PedS (N:6)</u> 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. <u>No SIM-PedS (N:60)</u> 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% <u>-Diferencias estadísticamente significativas sólo para tos, síntomas digestivos (dolor abdominal, vómitos o diarrea), SDRA, hipotensión, shock y mortalidad.</u> 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 <u>SIM-PedS</u> que en los que no lo tienen. La mortalidad se asoció a <u>SIM-PedS</u> , 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 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%. - <u>Confirmación microbiológica:</u> RT-PCR 91%, serología 9% - <u>Etnia:</u> negra 15%, asiática 1%, caucásica 58%, otras 25% - <u>Comorbilidades:</u> 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%. - <u>Síntomas:</u> 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). <u>Mortalidad</u> 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%. - <u>Etnia:</u> negra 14%, asiática 0%, caucásica 58%, otras 28% - <u>Comorbilidades:</u> 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%. - <u>Síntomas:</u> 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%. - <u>Mortalidad</u> 3%; N:2 G2 (SIM-PedS): N:10 Edad media 5,2 años (RIQ: 1,5 a 8,4 años). Varones: 80%. - <u>Etnia:</u> negra 20%, asiática 10%, caucásica 60%, otras 10% - <u>Comorbilidades:</u> 20%: neuromuscular 10%, enfermedad respiratoria crónica 10% - <u>Síntomas:</u> 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%. - <u>Mortalidad</u> 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 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% <u>Confirmación microbiológica:</u> 34 por RT-PCR (87,2%), 5 por serología(12,8%) <u>Etnia:</u> no consta <u>Comorbilidades:</u> artritis crónica juvenil, bronquiolitis obliterante, enfermedad hematológica <u>Síntomas:</u> 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% - <u>Mortalidad</u> 0%	Conclusión principal: existe una gran variabilidad clínica. La enfermedad complicada se da en pacientes con fiebre, síntomas gastrointestinales y/o mucocutáneos. 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 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%. <u>Confirmación microbiológica</u> en todos los pacientes por RT-PCR o serología. <u>Etnia:</u> 57% caucásica, 12% sur Asia, 10% negra. <u>Comorbilidad</u> 42% al menos una comorbilidad (CoMb), neurológica 11%, hemato-onco 8%, asma 7%, RNPT: (dato en < 1 año) 23%. <u>Síntomas:</u> fiebre 70%, tos 39%, náusea/vómito 32%, dificultad respiratoria 70%, criterios SIM-PedS 11%. <u>En el análisis multivariante el ingreso en UCI (N: 632) se asoció con:</u> 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), cardíaca (11% vs 5%; p: 0,018), obesidad (6% vs 2% ; p: 0,028). <u>Ingreso en UCI:</u> 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. <u>Mortalidad</u> 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. <u>Los pac con SIM-PedS se</u> 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 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%. <u>Confirmación microbiológica:</u> RT-PCR nasofaríngea positiva en todos los pacientes y en 3 conjuntival. <u>Etnia:</u> no datos. <u>Comorbilidad:</u> no datos <u>Síntomas:</u> 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 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) - <u>Confirmación microbiológica:</u> 100% por RT-PCR - <u>Etnia:</u> no consta - <u>Comorbilidades:</u> 23,2% - <u>Síntomas:</u> 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 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% <u>Confirmación microbiológica:</u> RT-PCR NF positiva en 49 y en 22% del grupo SIM-PedS <u>Etnia:</u> asiáticos 2%, negros 8,2%, blancos 14,3%, desconocido 20,8%. En grupo SIM-PedS : 50% blanco y 11 % negros. <u>Comorbilidad:</u> 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. <u>Los síntomas que no mostraron diferencias significativas entre COVID-19 neg y positivo fueron:</u> 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 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%. <u>Confirmación microbiológica</u> : RT-PCR positiva (faringe o anal) en todos los pacientes. <u>Etnia</u> : no datos. <u>Comorbilidad</u> : no datos. <u>Síntomas</u> : 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); I²: 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			★	★		★	★	★★★★
				★		★	★	★★★★
Derespina			★	★			★	★★★★
Gaborieau			★	★		★	★	★★★★★
Godfred-Cato			★	★		★	★	★★★★★
Götzinger				★	★★	★	★	★★★★★★
Grimaud				★			★	★★
Kim	★			★	★	★	★	★★★★★★
Ma				★			★	★★
Mamishi				★			★	★★
Moraleda				★			★	★★
Nathan				★			★	★★
Otto	★			★			★	★★★★
Paquette	★	★		★		★		★★★★★
Pereira			★	★	★	★	★	★★★★★★
Prata Barbosa			★	★	★	★	★	★★★★★★
Sanchez-Luna	★			★		★		★★★★
Storch-de Gracia			★	★		★		★★★★
Torres			★	★		★		★★★★
Toubiana				★		★	★	★★★★

COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia

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
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	4173	2360	56,6
RESPIRATORIO	17427	3844	22,1
DIGESTIVO	8770	1529	17,4
GENERALES	4446	489	11,0
NEUROLÓGICO	5326	533	10,0
PIEL Y MUCOSAS	1843	180	9,8
SIM-PedS	843	67	7,9
CARDIOLÓGICO	578	41	7,1
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	17	4173	2360	56,5
RESPIRATORIO				
Respiratorio sin especificar	1	27	15	55,6
Tos	15	3412	1560	45,7
Dificultad respiratoria-disnea	13	2947	549	18,6
Odinofagia	9	2489	375	15,1
Dolor torácico	4	1444	94	6,5
Rinorrea-congestión nasal	12	3093	629	20,3
Congestión nasal	1	67	23	34,3
Estornudos	1	66	10	15,1
Otalgia	1	651	8	1,2
ITRS	1	582	314	54
ITRI	1	582	145	25
Apnea	1	39	1	2,6
Hipoxemia	3	510	34	6,7
Sibilancias	1	651	47	7,2
Retracción torácica	1	651	40	6,1
DIGESTIVO				
Digestivo sin especificar	7	2778	669	24,1
Dolor abdominal	4	937	165	17,6
Diarrea	10	2572	289	11,2
Vómitos	7	2263	371	16,4
Vómitos o diarrea	2	220	35	15,9
GENERALES				
Fatiga	3	707	41	5,8
Fatiga o alteración estado general	3	741	155	20,9
Mialgias	5	1737	187	10,8
Fatiga o mialgia	1	81	17	21
Artralgia	1	651	30	4,6

Síntoma/signo	Estudios	Total pacientes N	Total, síntomas n	Porcentaje (%)
Alteración estado general	2	231	7	3,0
Alt alimentación	3	298	52	17,4
NEUROLÓGICO				
Neurológico global	1	23	6	26,1
Cefalea	10	2296	334	14,5
Convulsiones	2	717	38	5,3
Alteración nivel conciencia	3	737	47	6,4
Anosmia	5	670	51	7,6
Ageusia	2	491	29	5,9
Anosmia o ageusia	3	392	28	7,1
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	2	215	7	3,3
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)	15	3172	114	7,6 (0,1 a 34,2)
Sexo varón	16	3187	1690	53
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	11	2500	958	38,3
Asma	9	1817	233	12,8
Neurológico	7	1937	181	9,3
Condición de IMD	8	1821	159	8,7
Obesidad	9	1845	137	7,4
Oncología	7	1604	96	6,0
Prematuridad	5	1155	69	6,0
Anemia falciforme	3	439	24	5,5
Respiratorio	4	1494	75	5,0
Cardiológico	5	1678	77	4,6
Gastrointestinal	4	1132	33	2,9
IRC	3	1299	31	2,4
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	6	1268	235	18,5
Leve no ingreso	5	3507	1177	33,6
Leve-moderado	18	4731	3045	64,4
UCI	13	4828	390	8,1

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 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%. - <u>Confirmación microbiológica</u> : 46,1% sólo serología positiva 25,8% sólo RT-PCR positiva, 27,2% ambas positivas y 0,9% contacto epidemiológico - <u>Etnia</u> : negra 33%, asiática 2,8%, hispana 40,5%, blanca 13,2%, otras 10,3% - <u>Comorbilidades</u> : no constan - <u>Síntomas</u> : 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%). - <u>Mortalidad</u> : 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 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%. - <u>Confirmación microbiológica</u> : 75% serología +, 60% RT-PCR +, 5% serología y RT-PCR negativas (TAC tórax compatible) - <u>Etnia</u> : no consta. - <u>Comorbilidades</u> : no consta. - <u>Síntomas</u> : fiebre 100%, hipotensión (100%), dolor abdominal 100%, erupción cutánea (50%), hipotensión (49,5%), inyección conjuntival (30%), queilitis (20%) - <u>Mortalidad</u> : 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 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%. - <u>Confirmación microbiológica</u> : 78% serología positiva, 22% RT-PCR positiva, 31% contacto epidemiológico. - <u>Etnia</u> : no consta. - <u>Comorbilidades</u> 13% (6 pacientes: leucemia linfática aguda, Budd- Chiari, epilepsia, afectación cardiovascular, patología renal crónica y parálisis cerebral). - <u>Síntomas</u> : 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%. - <u>Fallo renal</u> 29% - <u>Afectación cardíaca</u> derrame pericárdico 2%, miocarditis 18%. - Dilatación coronaria 31%. - <u>Mortalidad</u> 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 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%. – <u>confirmación microbiológica</u> : Diagnóstico por RT-PCR 55%, por serología 45%). – <u>Etnia</u> : no consta. – <u>Comorbilidades</u> 32% (asma 13%, obesidad 10%, enfermedad cardíaca crónica 3%, enfermedad hematológica 3%, neoplasia 3%). – <u>Síntomas</u> : 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%. – <u>Fallo renal</u> 13% – <u>Afectación cardíaca</u> : disfunción miocárdica 48%, derrame pericárdico 19%, disfunción valvular 29%, arritmias 23%, – Anomalías coronarias 10%. – <u>Mortalidad</u> : 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 2020 Francia Estudio observacional analítico (cohorte) 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%. – <u>Confirmación microbiológica (G1)</u> : 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%. – <u>Etnia</u> : afro caribeña G1 62%, G2 36%; oriente medio G1 12%, G2 23%, Europea G1 25%, G2 27%, Asia G1 0%, G2 15%. – <u>Comorbilidades</u> : G1: 37%: sobrepeso 25%, asma 12%. G2: no constan. – <u>Síntomas</u> : 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%. – <u>Mortalidad</u> 0%. * <u>Diferencias estadísticamente significativas entre G1 y G2</u> : 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 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%. - <u>Confirmación microbiológica</u> : RT-PCR 44%, por serología 30%, ambas 7%, no demostración microbiológica 19% - <u>Etnia</u> : no consta - <u>Comorbilidades</u> : obesidad 14,8%, asma 3,7%, inmunodeficiencia 3,7%, prematuridad 3,7%. - <u>Síntomas</u> : 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. - <u>Mortalidad</u> : 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 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% - <u>Confirmación microbiológica (G1)</u> : RT-PCR y serología 38,1%, sólo serología 52,4%, serología y RT-PCR negativas 9,5%. - <u>Etnia</u> : afro caribeña 57%; oriente medio 5%, europea 29%, asiática 10%. - <u>Comorbilidades</u> : obesidad 23,8%. - <u>Síntomas</u> : 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% - <u>Mortalidad</u> 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 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 cardíaca) 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%. - <u>Confirmación microbiológica</u> : 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. - <u>Raza</u> : negra 20,6%, asiática 10,1%, blanca 56,3%, mixtas 5,9%, otras 7,1% - <u>Comorbilidades</u> : cardiopatía congénita 1,4%, enfermedad autoinmune 4,2%. - <u>Síntomas</u> : 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%). - <u>Mortalidad</u> : 1 pacientes (0,4%).	Conclusión principal: la afectación cardíaca 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 cardíaca - 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 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%. - <u>Confirmación microbiológica (G2):</u> RT-PCR 20%, serología 80%, negativo 20% - <u>Etnia:</u> no consta - <u>Comorbilidades:</u> no constan - <u>Síntomas:</u> 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% - <u>Mortalidad</u> 0%. * <u>Diferencias estadísticamente significativas entre G1 y G2:</u> 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 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%. - <u>Confirmación microbiológica:</u> RT-PCR 26%, serología 69%, negativo 22% - <u>Etnia:</u> negra 38%, asiática 31%, caucásica 21%, otras 10% - <u>Comorbilidades:</u> 12%: asma 5%, neuro 3,4%, drepanocitosis 1,7% y alopecia 1,7%. - <u>Síntomas:</u> 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%. - <u>Mortalidad</u> 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); I²: 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 ($>38.0^{\circ}\text{C}$ 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: cardíaco, 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 péptido 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 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: <u>Ingreso en UCIN:</u> 368 recién nacidos de 1348 mujeres con COVID-19 ingresaron en UCIN (25%; IC 95: 14 al 37%; I² 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 ;I²=no estimable (NE). <u>Nacidos muertos</u> 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), I²: NE) <u>-distrés fetal:</u> N: 3/34 en comparación con el GC: 12/242 (OR 1,86 (IC 95: 0,50 a 6,94) I² 0,0%, p=;1 estudio <u>- Apgar anormal a los 5 minutos:</u> 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; I² 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; I² =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 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), <u>varones</u> 62.4%; Nueve (5,1%) neonatos requirieron reanimación en sala de partos <u>confirmación microbiológica:</u> RT-PCR; solo 2 por Serología IgM +. Media de edad al diagnóstico 5 días (0-30) <u>Infección adquirida postparto confirmada:</u> 6,6%; intraparto 3,3%; <u>Probable adquirida postparto:</u> 63,9% <u>Síntomas:</u> 5,1% de los RN; <u>fiebre</u> en 43 / 97 (44,3%), <u>respiratorios</u> 51/97 (52,5%); <u>gastrointestinales</u> (dificultad para alimentarse, disminución de la ingesta oral, vómitos o diarrea) 35/97 (36%), <u>neurológicos:</u> (hipotonía /irritabilidad/apnea) 18(18.6%); <u>Hemodinámicos:</u> 10/97(10,3%); <u>Otros</u> (conjuntivitis, rash) 9/97(9.2%) <u>Ingreso en UCIN:</u> 67 (38,3%): 30 RNPT (estancia media en la de 8 días (mín. 1; máximo 69 días) <u>Mortalidad:</u> 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: tamaños 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 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 sm 15.7 %; <32 sm: 5, 2% - <u>comorbilidad materna</u>: 28%: obesidad 7,2%, infertilidad 3,4%, enf autoinmune 2,6%, respiratorias 2,6%, hipotiroidismo 2,6%. - <u>Parto</u>: cesáreas: 33% - <u>Reanimación</u>: presión positiva con mascarilla: 8,7%; intubación y masaje cardiaco: 2.6%; retraso ligadura cordón: 43% <u>Asintomáticos</u>: 404; media de ingreso: 48 horas [RIQ 48-56 horas] <u>sintomáticos</u>: 98; media días de ingreso: 2,5 días [RIQ 2,5 a 7] <u>Estudios microbiológicos</u>: RT-PCR NF: 469(93,2%), heces :15 (3%), lavado broncoalveolar: 5, sangre: 3, orina 1 <u>Resultados</u>: 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. <u>no hospitalizados</u>: 305 seguimiento telefónico:(83,5%) asintomáticos. <u>Ingresados en UCIN o cuidados intermedios</u>: 197 (39.2%), sintomáticos: 98 (19,5%); por gravedad materna: 20 % y 79,8 %por dificultades de ingreso junto a la madre. <u>Mortalidad</u>: 1 en el parto con RT-PCR negativa. <u>Contacto piel con piel</u>: 51.8%. <u>LM</u> : 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); I²: 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 Nov 2020 Reino Unido RS de datos individuales	CI: artículos sobre 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
Han Ago. 2020 Corea Serie de casos (pediátricos).	CI: <19a de COVID-19 diagnosticados por RT-PCR en nasofaringe, orofaringe o esputo. CE: niños del grupo religioso Daegu	PI: Test RT-PCR PR: no hay	MP: duración de la detección de RNA virus en d, expresado como media (desviación estándar). Dividen en 4 grupos: asintomáticos, infección TRS infección TRI y graves. Resultados: detección de 17,6 d (6,7) en global. No hay diferencias significativas por grupos. Otras medidas:	Principal conclusión: SARS-CoV-2 puede ser detectado en niños durante un periodo prolongado de días. Limitaciones (sesgos): no refieren capacidad infectiva, no tienen esquema homogéneo de seguimiento.
van Kasteren 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

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Xu 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)
Wandernoth 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 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 sincrónicos y asíncrónicos.
Palmas 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 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
Chen May 2020 China Estudio pruebas diagnósticas	CI: pacientes positivos a COVID-19 con otra técnica. Recogida simultánea de muestras. CE: solo adultos.	PI: RT-PCR en saliva y en nasofaringe en tiempo real PR: otra técnica no especificada	MP: concordancia (test de McNemar) Resultados: no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las dos pruebas y el patrón de referencia. Otras medidas:	Principal conclusión: la determinación en saliva tiene el mismo rendimiento que en nasofaringe Limitaciones (sesgos): el patrón de referencia no es el patrón oro.
Butler-Laporte 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.

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 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 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 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 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.
Nagura-Ikeda 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.

Estudio Diseño	Muestra	Prueba índice (PI) Prueba referencia (PR)	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Linares 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):
Albert 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 (20) 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.
Health Information and Quality Authority 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 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 $\geq 99\%$ y E media $\geq 96\%$. 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

Estudios	Probabilidad de sesgos				Preocupación sobre aplicabilidad		
	Selección de pacientes	Prueba índice	Prueba referencia	Flujo y tiempos	Selección de pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia
Palmas 2020	⊗	☺	⊗	⊗	⊗	☺	☺
Capecchi 2020	⊗	☺	⊗	☺	⊗	☺	☺
Chen 2020	⊗	☺	⊗	☺	⊗	☺	☺
Zhen 2020	⊗	☺	⊗	☺	⊗	☺	☺
Smithgall 2020	⊗	☺	☺	☺	⊗	☺	☺
Nagura-Ikeda 2020	⊗	?	☺	☺	⊗	☺	☺
Linares 2020	☺	☺	☺	☺	⊗	⊗	☺
Albert 2020	☺	☺	☺	☺	⊗	⊗	☺
Villaverde 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 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 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 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, 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 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)	<u>TOTAL</u> 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% <u>S vs A</u> 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% <u>>10 años vs <10 años</u> 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. 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. 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. 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. 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). Trombocitosis 10.3% (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 B.M. 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 <u>Metanálisis global: % (IC 95%):</u> 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 N.M 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 S.H. Septiembre 2020 Serie de casos (mixta retrospectiva y prospectiva) n= 7	CI: niños <60 días con fiebre ($T^a \geq 38^\circ\text{C}$) 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 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.

Estudios	Probabilidad de sesgos				Preocupación sobre aplicabilidad		
	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 Agosto 2020 (Epub junio) 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 <u>asintomáticos</u> (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
Li W 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 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 alt 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 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: <u>RT-PCR positiva (601).</u> - 97% TAC positivo <u>RT-PCR negativa (413)</u> - 75% TAC positivo <u>TAC:</u> 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: <u>RT-PCR positiva y TAC positivo:</u> - 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.
Steinberg S 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 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 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 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 Y.J 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 realizó 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 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 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 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 >37.5°C 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 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 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 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 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 2020 China ECA	CI: COVID-19 ingresados, >18 a, neumonía (TC), enfermedad leve (saturación O ₂ >93%) CE: graves, embarazadas, trastornos conducción, retinopatía, hepatopatía.	GI: hidroxycloquinina 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 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: hidroxycloquinina 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 diagnóstico era clínico-radiológico. No incluye pacientes pediátricos
Horby 2020 (RECOVERY Collaborative Group) Reino Unido ECA	CI: pacientes >18 a hospitalizados, clínica de COVID-19 (confirmado o no) CE: alergia o contraindicación para hidroxycloquinina	GI: hidroxycloquinina + 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: hidroxycloquinina no fue eficaz en pacientes hospitalizados con COVID-19 Limitaciones (sesgos): todos adultos.
Huang 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 cardíaca 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 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: hidroxycloquina (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 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: hidroxycloquina 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 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: hidroxycloquina 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 2020 China ECA	CI: COVID-19 >18 a. ingresados CE: hepatopatía, nefropatía, gestantes-lactante	GI: Hidroxycloquina+ tratamiento convencional n=75 (6 no recibieron tratamiento) GC: Tratamiento convencional (corticoides, antivirales, antibióticos) n=75 (1 recibió hidroxycloquina)	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; IO: 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 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 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 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 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 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 hidroxiclороquina CE: casos aislados, estudios retrospectivos o in vitro	GI: cloroquina o hidroxiclороquina 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 2020 RS	CI: hidroxiclороquina 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: hidroxiclороquina 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 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno
Chen J 2020	FI	Bajo	FI	Alguno	FI	Alto
Chen Z 2020	Bajo	Bajo	FI	Alguno	Bajo	Alguno
Horby 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno
Huang M 2020	Alto	Alguno	Bajo	Bajo	Alto	Alto
Mitja 2020	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno	Bajo	Alguno
Skipper 2020	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Bajo	Alguno
Tang 2020	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno
Abd-Elsalam 2020	Bajo	FI	FI	Alguno	FI	Alguno
Lyngbakken 2020	Bajo	FI	FI	Alguno	Alguno	Alguno
Chen CP 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno

22

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 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno
Chen J 2020	FI	Bajo	FI	Alguno	FI	Alto
Chen Z 2020	Bajo	Bajo	FI	Alguno	Bajo	Alguno
Horby 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno
Huang M 2020	Alto	Alguno	Bajo	Bajo	Alto	Alto
Mitja 2020	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno	Bajo	Alguno
Skipper 2020	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Bajo	Alguno
Tang 2020	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno
Abd-Elsalam 2020	Bajo	FI	FI	Alguno	FI	Alguno
Lyngbakken 2020	Bajo	FI	FI	Alguno	Alguno	Alguno
Chen CP 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno

23

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 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 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: 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, $paO_2/FiO_2 < 200$, 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 cardíaco) Muestra estimada: n= 80	GI: metilprednisolona iv. 40 mg cada 12 horas. (5 días) GC: tratamiento usual (<i>Datos obtenidos RS React</i>) 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: (<i>Datos obtenidos RS React</i>) 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
Jerónimo 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: (pac 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 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 (<i>datos obtenidos de RS React</i>) 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 (<i>datos obtenidos de RS React</i>) 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 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 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 oxígeno) 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 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 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 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.

24

24 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; IO: 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 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. <i>Modificación final añadiendo un trabajo posterior (prácticamente sin cambios)</i> *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 2020 RECOVERY	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Steroids-SARI	Bajo	Bajo	FI	Bajo	FI	Bajo
Jerónimo 2020 METCOVID	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Villar 2020 DEXACOVID	Bajo	Bajo	FI	Bajo	FI	Bajo
Tomazini 2020 CoDEX	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Dequin 2020 CAPE COVID	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
COVID STEROID	Alguno	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno
REMAP	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Corral-Gudino 2020 GLUCOCOVID	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto

25

25 (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 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 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 sat 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 Octubre 2020 Francia Efecto del TCZ en adultos hospitalizados con COVID-19 y neumonía moderada o grave Ensayo clínico aleatorizado abierto, multicéntrico	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 día 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 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	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno	Alguno	Alguno
Stone JH	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Salvarani C	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno	Alguno	Bajo

26

²⁶ (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 Zhao J	Critico	Critico	Moderado	Moderado	FI	FI	Critico	Critico

27

²⁷ 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, coinervenciones, 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 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, transversales, 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 bioRxiv 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 <i>et al.</i> 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.

28

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 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 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. 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 cardíaco, 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 sat 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

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	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno
Gharbharan	Bajo	Alguno	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno
Libster	Bajo	Bajo	Bajo	Alguno	Bajo	Bajo

30

4.5. Tratamientos en pacientes pediátricos COVID-19 con y sin síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS) asociado a la infección por SARS-CoV-2

Tabla A4.5.1 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. 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. 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 hidroxiclороquina 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. 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, lgs, 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 A4.5.2 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
Belhadjer Z 2020 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 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 hidroxcloroquina, 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, hidroxcloroquina...) 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
Abrams Y 2020 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

Estudio Diseño	Muestra	Tratamientos utilizados	Resultados	Comentarios
Kaushik A 2020 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
Ouldali N 2021 Francia Estudio cohortes retrospectivo reportados a la Agencia Nacional de Salud Pública de Francia (abril 2020-enero 2021)	111 pacientes SIM-PedS Se comparan pacientes tratados con Igs + metilprednisolona vs Igs (propensity score)	33 SIM-PedS reciben con Igs + metilprednisolona 72 reciben Igs 5 ningún tratamiento	Variable principal: fracaso de tratamiento (persistencia de 2 días después de iniciar tratamiento o recurrencia de la fiebre en los primeros 7 días): 9% Igs + prednisolona vs 51% Igs (OR 0,25, IC 95: 0,09 a 0,70) Variables secundarias: Igs + prednisolona asociados a menor riesgo de uso de segunda línea de tratamiento, soporte hemodinámico, disfunción ventricular izda. y estancia en UCI	Conclusión: la combinación de Igs + prednisolona implica un curso más favorable que con Igs solo Limitaciones: las propias de estas conclusiones derivadas de un estudio observacional retrospectivo, que incluyen 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 tratamiento

31

Tabla A4.5.3 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)	
Bai K <i>et al.</i> 2020	Crítico	Crítico	Crítico	Moderado	FI	Serio	Serio	Crítico
Chao JY <i>et al.</i> 2020	Crítico	Serio	Crítico	Moderado	FI	Serio	Serio	Crítico
Raba AA <i>et al.</i> 2020	Crítico	Crítico	Crítico	Moderado	FI	Serio	Serio	Crítico
Beldhadjer Z <i>et al.</i> 2020	Serio	Serio	Serio	Moderado	FI	Serio	Serio	Serio
Abrams Y <i>et al.</i> 2020	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Serio	Bajo	Bajo	Moderado
García-Salido <i>et al.</i> 2020	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Si	Bajo	Bajo	Moderado
Kaushik A <i>et al.</i> 2020	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Serio	Bajo	Bajo	Moderado
Ouldali N <i>et al.</i> 2021	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

32

³² 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.

4.6. Otros tratamientos

Tabla A4.6.1 Valoración de artículos sobre estudios de tratamientos antivíricos en la COVID-19

Estudio Diseño	Muestra	Intervención Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Siemieniuk RA <i>et al.</i> 2020, 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 tto 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 hidroxicloraquina). 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. <i>et al.</i> 2020. España. ECA aleatorizado y doble ciego sobre la efectividad del calcifediol a dosis altas.	CI: 76 pacientes ingresados con tratamientos estándar (descrito: hidroxiclороquina + azitromicina) se distribuyen 50 en tratamiento con calcifediol (doble ciego y aleatorizados) con 26 con placebo. CE: se excluyen aquellos que se tratan en UCIs 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%) – Datos 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 afectados.

33

Tabla A4.6.2 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, Beigel, Goldman	Bajo	Bajo	Alguno	Alguno	Alguno	Bajo
Cao, Li, Huang, Zheng, Chen, Hung, Zhou	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alguno	Alguno
Chen y Hung	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Zheng	Alto	Alguno	Alguno	Alguno	Alguno	Alto
Cao	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Chen y Lou	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Li	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Deftereos	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Davoudi	Alto	Alto	Alto	Alto	Alguno	Alto
Chen, Hung y Davoudi-Monfared	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Ren	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Hu	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Entrenas - Castillo	Bajo	Alguno	Alguno	Alto	Alguno	Alguno

34

34 (Alto riesgo, Algún riesgo, Bajo riesgo)

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 (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 confirmada 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.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Bundgaard H, 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.

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 A5.1.2 Tabla resumen de la evidencia de estudios observacionales sobre mascarillas

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Chu DK. (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. 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. 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 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.

Tabla A5.2.1 Transmisión vertical

Estudio/diseño	Muestra	Intervención/exposición comparación	Medidas de resultados	Comentarios
Kotlyar AM 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 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
Juan J 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

Estudio/diseño	Muestra	Intervención/exposición comparación	Medidas de resultados	Comentarios
Ashraf MA Irán Abril 2020 RS	CI: artículos sobre 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 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 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 Estados Unidos Mayo 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
Dubey P 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

Estudio/diseño	Muestra	Intervención/exposición comparación	Medidas de resultados	Comentarios
Matar R 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 <i>et al.</i> :1 a las 36 horas Yu <i>et al.</i> : 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
Petiroso E 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: Transmisión 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
Gabriel MA 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.

36

³⁶ 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 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
Verma S 2020 Estados Unidos Octubre 2020 Estudio de cohorte multicéntrica observacional descriptiva	CI: madres SARS-CoV-2 positivas y recién nacidos Mayo 2020	GI: 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%) RN 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 Limitaciones (sesgos) Inconsistencia en el diagnóstico y manejo de los casos No grupo de comparación No información de la placenta

Estudio/diseño	Muestra	Intervención/exposición comparación	Medidas de resultado	Comentarios
Walker KF (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 alojamiento (con la madre o aislado) Se incluyen 49 estudios de China, USA, Europa, Honduras, Corea, Australia, Perú, Canadá, UK, Iran. 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. 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 y 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 trasmite el SARS-CoV-2 a través de la leche materna Limitaciones (sesgos) Poca información de piel con piel, contacto materno. Sesgo de publicación
Marin Gabriel MA 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 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 -No se tiene en cuenta interacciones entre países
Zhang Junio 20 China y Shangai 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 Wuham 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 R_0 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 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, <u>sin autoaislamiento</u> 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, <u>con autoaislamiento de un 50%</u> 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 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 hab. (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 hab. (IA) en un 62% (IC 95 de 49 a 71%) y la mortalidad (M) por COVID-19/10 ⁶ hab. 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/ 10⁶ hab. en 26 días y 1,5 muertes menos por cada 10⁶ hab. 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 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 $\alpha = 0,08$ (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: $\alpha = -0,07$ (IC95 de -0,49 a 0,30) Si el efecto empieza a los 16 días: $\alpha = 0,20$ (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 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: $R_{e \text{ grupo } \leq 20 \text{ años}} = 1,75$ $R_{e \text{ grupo } 20-60 \text{ años}} = 1,84$ $R_{e \text{ grupo } \geq 60 \text{ años}} = 2,19$	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 Agosto 20 Europa y RU	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 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 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 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 impactó 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 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 /10⁶ , la prevalencia en colegios es 0.39% Cuando la IA es de 419 casos/10⁶ , 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. Relación 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 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 Enero 21 Suecia E. de prevalencia	Profesores de colegios de Suecia Desde marzo hasta junio 2020 Sólo estaban abiertas 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 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 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 14 años) tuvieron consistentemente una tasa más alta que los niños <2, 2-5 y 6-10.	Calidad moderada Pendiente de publicación
Miron 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 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 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

37

³⁷ 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%.

5.1. Tablas y figuras de riesgo de sesgo

Figura A5.1.1 Riesgo de sesgo de ECA sobre mascarillas.

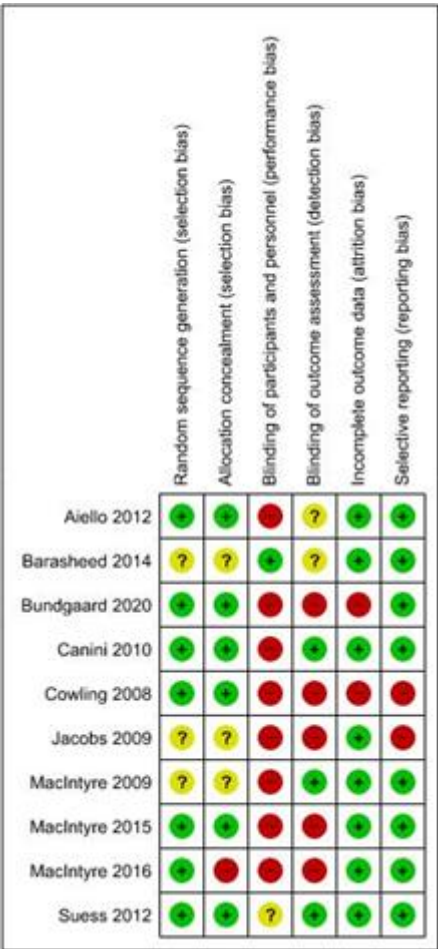


Figura A5.1.2 Resumen del riesgo de sesgo de ECA sobre mascarillas

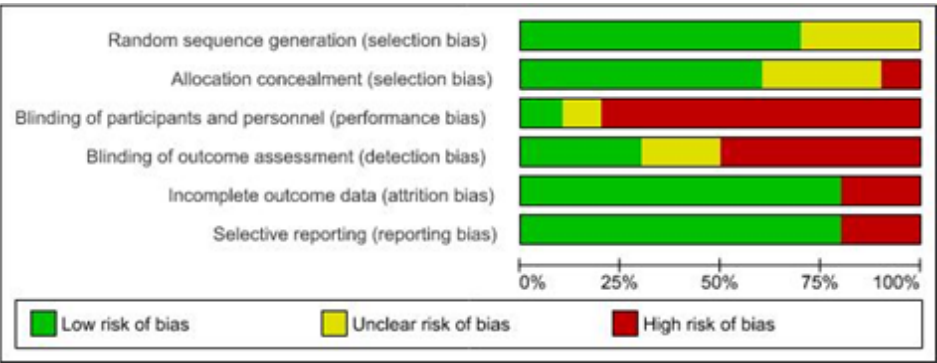


Tabla A5.1.3 riesgo de sesgo de estudios observacionales sobre mascarillas

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

Estudio	Selección Máximo 4 puntos	Comparabilidad Máximo 2 puntos	Resultado/Exposición Máximo 3(4) puntos	Puntuación total	Enfermedad
Hall 2014	★★★	-	-	★★★	MERS
Ryu 2019	★★★	★	★★★	★★★★★★	MERS
Park 2004	★★★★	★★	★★★★	★★★★★★★★	SARS
Peck 2004	★★★★	★★	★★★	★★★★★★★★	SARS
Burke 2020	★★★	-	★	★★★★	COVID-19
Ha 2004	★★	-	-	★★	SARS
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

38

³⁸ ★ 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 exposiciónn	Valoración del efecto	Seguimiento suficiente para la aparición del efecto	Adecuación del seguimiento de las cohortes	Total (máximo 5)
Baergen <i>et al.</i>	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★ ★
Breslin <i>et al.</i>	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★ ★
Buosenso		★	★	★	★	★ ★ ★ ★
Cao		★		★		★ ★
Chen	★	★	★	★		★ ★ ★ ★
Chen b	★	★	★	★		★ ★ ★ ★
Chen c		★	★	★		★ ★ ★
Ferrazi	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★ ★
Govind	★	★	★	★		★ ★ ★ ★
Hu		★	★	★	★	★ ★ ★ ★
Khan	★	★	★	★		★ ★ ★ ★
Knight <i>et al.</i>	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★
Liao	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★ ★
Lokken	★	★	★			★ ★ ★

Autor	Cohorte expuesta representativa	Valoración de la exposiciónn	Valoración del efecto	Seguimiento suficiente para la aparición del efecto	Adecuación del seguimiento de las cohortes	Total (máximo 5)
London	★	★	★	★		★ ★ ★ ★
Mulvey		★				★
Nie <i>et al.</i>	★	★	★	★		★ ★ ★ ★
Patanè <i>et al.</i>	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★
Penfield <i>et al.</i>	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★
Pereira	★	★	★	★		★ ★ ★ ★
Pierce-Williams	★	★		★	★	★ ★ ★ ★
Qadri and Mariona	★	★	★	★		★ ★ ★ ★
Quiancheng	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★ ★
Savasi	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★ ★
Shanes	★	★	★			★ ★ ★
Vintzileos	★	★	★	★		★ ★ ★ ★
Wu	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★ ★
Wu b	★	★		★		★ ★ ★
Wu c	★	★		★		★ ★ ★

Autor	Cohorte expuesta representativa	Valoración de la exposiciónnn	Valoración del efecto	Seguimiento suficiente para la aparición del efecto	Adecuación del seguimiento de las cohortes	Total (máximo 5)
Yan		★		★		★ ★
Yang b	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★ ★
Yang c	★	★	★	★		★ ★ ★ ★ ★
Yin	★	★	★	★		★ ★ ★ ★ ★
Yu	★	★	★	★	★	★ ★ ★ ★ ★
Zeng <i>et al.</i>	★	★	★	★		★ ★ ★ ★
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 fases 1 y 2

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Folegatti MP. 2020 UK ECA simple ciego. Fase 1-2 ASTRA-ZENECA	CI: adultos sanos 18-55 años n=1077 CE: infección SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio o síntomas compatibles	GI: n=543, vacuna recombinante con adenovirus ChAdOx1 nCoV-19. Grupo 1 (fase 1): seguridad e inmunogenicidad. Grupo 2: inmunogenicidad celular y humoral. Grupo 3: 10 participantes no aleatorizados reciben 2ªD a los 28 días. Grupo 4: inmunidad humoral Un grupo aleatorizado recibe paracetamol profiláctico. GC: n=534, vacuna MenACWY	MP: Seguridad: no se informan EA importantes hasta día 28 tras vacunación. Reactogenicidad: -Dolor: sin paracetamol 328 (67%) de 487 en GI, 180 (38%) de 477 en GC. Con paracetamol 28 (50%) en GI y 18 (32%) en GC -Fatiga: sin paracetamol 340 (70%) en GI y 227 (48%) en GC. Con paracetamol 40 (71%) en GI y 26 (46%) en GC -Cefalea: sin paracetamol 331 (68%) en GI y 195 (41%) en GC. Con paracetamol 34 (61%) en GI y 21 (37%) en GC -Tª > 38°: sin paracetamol 87 (18%) en GI y 2 (<1%) en GC. Con paracetamol 9 (16%) en GI y ninguno en GC. Tª >39° ocho (2%) sin paracetamol en GI. Inmunogenicidad: -inmunidad celular 856 spot-forming células por millón de mononucleares, IQR 493-1802; n=43 -inmunidad humoral: IgG anti-spike día 28 mediana 157 unidades ELISA (EU), IQR 96 a 317; n=127. Tras segunda dosis 639, IQR 360 a 792; n=10 -respuesta de anticuerpos neutralizantes en 32 (91%) de 35 participantes tras una dosis con MNA ₈₀ y en 35 (100%) con PRNT ₅₀ . Tras segunda dosis presentan Ac neutralizantes el 100%	Principal conclusión: la vacuna induce inmunidad humoral y celular, con aumento de respuesta humoral a una segunda dosis, perfil de seguridad aceptable. Vacuna apta para pasar a fase 3 de evaluación. Limitaciones (sesgos): publicación de resultados preliminares, por tanto, incompletos. Seguimiento corto. Grupo pequeño y no aleatorizado para valoración de segunda dosis. Población poco representativa de la población general.
Ewer KJ. 2021 UK ECA simple ciego. Fase 1-2 ASTRA-ZENECA	CI: adultos sanos 18-55 años, n=88 CE: infección SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio o síntomas compatibles	GI: n=44, una dosis de 5x10 ¹⁰ pv de ChAdOx1 nCov-19. GC: n=44, vacuna MenACWY	MP: Inmunogenicidad: Muestras de sangre el día de la vacunación y 7, 14, 28 y 56 días después. -La activación de la inmunidad celular inducida es predominantemente de secreción de citoquinas Th1. -La respuesta humoral y celular no difiere entre sexos. -Induce niveles IgM e IgA específicos para SARS-CoV-2 -Induce una respuesta amplia de células T a las subunidades Si y S2 del antígeno de la espícula de SARS-CoV-2 5-Induce una respuesta de células Th1predominante de CD4 y CD8+ contra los péptidos de la espícula.	Principal conclusión Información detallada sobre la inmunidad inducida tras una 1ªD de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19. Destaca la inducción de respuesta robusta predominantemente Th1 (estudios preclínicos previos con otras vacunas contra coronavirus o contra VRS producían mayor enfermedad al inducir respuesta Th2) Limitaciones (sesgos): muestra pequeña en adultos sanos, no inclusión >55 años, ni comorbilidades, población predominante blanca

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Barret JR. 2021 UK ECA simple ciego. Fase 1-2 (ampliación del estudio ²) ASTRA-ZENECA	CI: adultos sanos 18-55 años, n=52 CE: infección confirmada por laboratorio de SARS-CoV-2 o síntomas compatibles	GI: vacuna ChAdOx1 nCov-19 , n=20, 2ªD completa; n=32 media dosis a los 56 días de la 1ªD GC: n=10 vacuna MenACWY	MP: Reactogenicidad: -Menor reactogenicidad a la 2ªD que a la 1ªD (descrito en ¹) con dolorimiento y cansancio como efectos adversos locales o sistémicos respectivamente más frecuentes. Inmunogenicidad: -Anticuerpos neutralizantes anti-espícula, respuesta funcional de anticuerpos (incluyendo fagocitosis por neutrófilos y monocitos), activación del complemento y activación <i>natural killer</i> , aumentan sustancialmente tras la 2ªD. -La dosis completa produjo mejor respuesta de anticuerpos que media dosis de refuerzo, pero no mejor respuesta de células T.	Principal conclusión: fuerte evidencia de que una dosis de refuerzo aumenta el título y la funcionalidad de la respuesta de anticuerpos. La 2ªD es menos reactógena que la 1ªD, sin relación con la presencia o ausencia de anticuerpos a SARS-Cov2 o a la vacuna. Estos datos apoyan el uso de dos dosis para la vacunación.
Zhu F. 2020 China ECA doble ciego Fase 2 CANSINO	CI: adultos sanos >18 años (rango 18-83 años) n=508 CE: infección SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio o síntomas compatibles y HIV negativo	GI: vacuna AD5vCov Grupo 1 (G1): n=253, 1x10 ¹¹ pv. Grupo 2 (G2): n=129, 5 x10 ¹⁰ pv. Una sola dosis GC: n=126 placebo (excipientes)	MP: Seguridad: EA leves o moderados en los 14 días tras vacunación: G1 183 (72%), G2 96 (74%), GC 46 (37%). EA severos G1 24 (9%), G2 1 (1%), GC 0. Inmunogenicidad: -Títulos RBD (receptor binding domain) a los 28 días G1 GMTs 656,5 (IC 95: 575,2 a 749,2), G2 571,0 (IC 95: 467,6 a 697,3); seroconversión G1 96% (IC 95: 93 a 98), G2 97% (IC 95: 92 a 99). -Ac neutralizantes G1 GMTs 19,5 (IC 95: 16,8 a 22,7), G2 18,3 (IC 95: 14,3 a 23,3). -Respuesta específica de Células T a los 28 días postvacunación en 227 participantes G1 (90%, IC 95: 85 a 93) y en 113 del G2 (88% IC 95% 81 a 92).	Principal conclusión: AD5vCov es inmunógena y segura en una población e induce respuesta en la mayoría de los receptores con una única dosis Limitaciones (sesgos): publicación de resultados preliminares, por tanto, incompletos. Seguimiento corto. Población poco representativa de la población general, solo en Wuhan
Logunov DY 2020 Rusia Dos ensayos abiertos, no aleatorizados Fase 1 y 2 GAMALEYA	CI: adultos sanos 18-60 años; IMC 18,5-30 n= 120 en cada ensayo. CE: embarazo e infección SARS-CoV-2 previa	GI: Fase 1: una dosis de vacuna recombinante con adenovirus rAd26 o rAd5 . Dosis 10 ¹¹ pv. Fase 2: 2 dosis, 1ªD rAd26, 2ªD rAd5 Dos ensayos; cada uno con una formulación de la vacuna, bien congelada (Gam-COVID-Vac), bien liofilizada (Gam-COVID-Vac-Lyo). n=38 en cada ensayo, 9 en cada brazo fase 1, 20 fase 2 GC: no existe	MP: Seguridad y reactogenicidad: EA: dolor punto inyección 44 (58%), fiebre 38 (50%), cefalea 32 (42%), astenia 21 (28%), mialgias y artralgias 18 (24%). Inmunogenicidad: -IgG específica detectada en fase 1 a los 14 días en 88,9% del grupo rAd26 y en 84,2% del grupo rAd5. En fase 2, 85% en día 12 y 100% en día 21. -GMT 1629 con Gam-COVID-Vac y 951 con Gam-COVID-Vac-Lyo. Siete días tras booster con rAd5, los títulos suben a 3442 y a 5322 respectivamente; en el día 42 suben a 14703 y 11143. -Anticuerpos neutralizantes en 100% participantes solo en grupos que reciben dos dosis: en el día 42, GMT 49,25 con Gam-COVID-Vac y 45,95 con Gam-COVID-Vac-Lyo -Respuesta inmune celular en 100% voluntarios	Principal conclusión: la vacuna basada en vector adenovirus rAd26 y rAd5 tiene un buen perfil de seguridad e induce respuesta humoral y celular potente tanto en su formulación congelada como liofilizada Limitaciones: resultados preliminares, tamaño muestral pequeño, no grupo control, predominio de varones jóvenes (< 40 años)

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Sadoff J 2021 Bélgica y EE. UU. ECA doble ciego Fase 1y 2 JANSSEN (Johnson & Johnson)	CI: adultos sanos 2 grupos: 18 a 55 y ≥65 años. n=405 en cada grupo. CE: RT-PCR positivo a SARS- CoV-2	GI: n= 405, 18-55 años, (cohorte 1a y 1b [subgrupo pequeño para análisis más profundo de la inmunidad]) y n=405, ≥65 años (cohorte 3). [Hay una cohorte 2 para análisis a largo plazo, que no se analiza en este ECA]. Se comparan 1 con 2 dosis separadas 56 días de vacuna Ad26.COV2.S con dosis 5x10 ¹⁰ pv, 1x10 ¹¹ pv GC: placebo	MP: Se analizan los datos recogidos tras la 2ªD de la cohorte 1a y tras la 1ªD de la cohorte 3. Seguridad: cohortes 1a y 1b: EA locales en 64% dosis baja vacuna 78% dosis alta y 9% placebo. Cohorte 3, 41% dosis baja, 42% dosis alta y 14% placebo. EA generales grados 1 y 2 cohorte 1 en 65% dosis baja, 84% dosis alta y 26% placebo; cohorte 3 en 46% dosis baja, 55% dosis alta y 23% placebo. EA generales grado 3 , cohorte 1, en 9% dosis baja, 20% dosis alta, 0 en placebo; en cohorte 3, 1% dosis baja, 2% dosis alta, 0 en placebo. Más EA a mayor dosis y menor edad Inmunogenicidad: -Ac día 29 tras vacunación, grupos 1a y 1b, 5x10 ¹⁰ pv y 1x10 ¹¹ vp respectivamente GMTs 528 (IC95 442 a 630) y 695 (IC95 596 a 810), con 99% seroconversión con ambas dosis. Tras la segunda dosis se doblaron las cifras con un 100% de seroconversión. Grupo 3, GMTs 122 (IC95 97 a 152) y 141 (IC95 114 a 175) respectivamente para cada dosis (96% seroconversión). -Ac neutralizantes: respuesta 92% grupo 1a ambas dosis, 100% y 83% en grupo 3. -Respuesta celular: respuesta robusta CD4+Th1 y CD8+T, con poca o nula respuesta Th2	Principal conclusión: una sola dosis de vacuna es inmunógena. Menos EA en el grupo de mayores. Similar respuesta con ambas dosis, se selecciona la menor para la fase 3 Limitaciones: resultados preliminares. No se dispone de datos sobre la duración de la inmunidad

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 A6.2. Vacunas de vector viral no replicante fase 3

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Voysey M. 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: 1 ^a D baja (2,2x10 ¹⁰ pv) y 2 ^a D 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. -1 ^a D baja y 2 ^a D estándar: eficacia 90,0% (IC 95: 67,4 a 97,0), GI 3 casos (0,2%) de 1367, GC 30 (2,2%) de 1374. -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 >40° 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 1 ^a D y una dosis estándar 2 ^a D 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 2021 4 ECA simple ciego Fases 1/2/3 ASTRA- ZENECA	CI: adultos 18 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: 1 ^a D MenACWY y 2 ^a D suero salino, o bien suero salino 2 dosis. N= 8581	MP: Eficacia: para evitar COVID-19 confirmado 14 días después 2 ^o 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 transmisión. 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. 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 desde 14 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 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-γ, 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%) fueron 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

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 A6.3. Vacunas inactivadas basadas en subunidades de proteínas fases 1 y 2

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Keech C. 2020 EE.UU. y Australia ECA doble ciego (excepto una muestra centinela que fue abierto) Fase 1 y 2 NOVAVAX	CI: adultos sanos 18-59 años. IMC 17- 35 CE: serología y/o RT-PCR SARS-CoV-2 o exposición a COVID-19. Embarazo	GI: NVX-CoV2373. n=131; dos dosis en días 0 y 21.5 pautas vacunales: A) n=23 placebo. B) n=25, 2 dosis vacuna 25 µg sin adyuvante. C) n=29 (3 de ellos centinelas) 2 dosis de 5 µg + adyuvante. D) n028 (3 de ellos centinelas) 2 dosis 25 µg + adyuvante. E) n= 26 1ªD 25 µg, 2ªD placebo. GC: n=23, placebo	MP: Seguridad y reactogenicidad: Globalmente la reactogenicidad fue inexistente o leve. Más frecuente con adyuvante y < 2 días duración. No EA graves. Inmunogenicidad: -IgG anti-spike: GME día 0 105 a 116, tras la 1ªD 1984, 2626 y 3337 grupos C, D, y E; con 2ªD grupos C y D con adyuvante 15.319 y 20.949. -Ac neutralizantes no detectables antes de la vacunación, patrón similar a IgG, con adyuvante títulos 5 veces más tras 1ªD, 100 veces más tras 2ªD. -Respuesta celular T en 16 pacientes aleatorizados de 4 grupos con adyuvante muestran respuesta T helper 1 (Th1).	Principal conclusión: vacuna candidata para realizar estudios de eficacia Limitaciones (sesgos): pequeño tamaño muestral, poca diversidad étnica, no incluye >60 años, seguimiento corto
Richmond P. 2021 Australia y China ECA doble ciego Fase 1 CLOVER BIOPHARMACEUTICALS	CI: adultos sanos 18-54 y 55-75 años. IMC 18,5-35. CE: embarazo, serología y/o RT- PCR SARS-CoV- 2, inmunosupresión	GI: vacuna tecnología Trimer-Tag (SCB-2019). N=151. Testan 3 dosis de vacuna (3, 9 y 30 µg) cada una sin adyuvante o con AS03 o CpG/Alum. Total 9 grupos. 2 dosis separadas 21 días. GC: n=30. Suero salino	MP: Seguridad y reactogenicidad: A los 7 días después de cada vacunación EA locales leves o moderados más frecuentes con el adyuvante AS03 (44-69%) que con CpG/Alum (6-44%) o sin adyuvante (3-13%). EA sistémicos más frecuentes en jóvenes (38%) que en mayores (17%) tras 1ªD, pero se igualan tras 2ªD (34% vs 30%). Inmunogenicidad: -Mínima respuesta humoral sin adyuvante. Seroconversión a títulos altos con ambos adyuvantes. En el día 36, la vacuna a dosis fijas produjo GMT Ac IgG 1567-4452 con AS03 y 174-2440 con CpG/Alum -Los títulos de Ac con todas las dosis de vacuna con AS03 y con 30 µg con CpG/Alum superaron al suero de convalecientes. -Respuesta celular: ambas fórmulas adyuvadas obtuvieron respuesta celular robusta	Principal conclusión: Vacuna candidata para realizar estudios de eficacia (fases 2 y 3) bien con 9 µg SCB- 2019 adyuvada con AS03 o 30 µg SCB- 2019 adyuvada con CpG/Alum (decisión del fabricante) Limitaciones (sesgos): pequeño tamaño muestral, poca diversidad étnica, seguimiento corto
Francia y Reino Unido SANOFI-GSK Nada publicado				

41

⁴¹ 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. Vacunas inactivadas virus completos fases 1 y 2

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Xia S 2020 China ECA doble ciego Fase 1 y 2 SINOPHARM	CI: adultos sanos 18-59 años, historia y análisis negativos para SARS-CoV-2 CE: enfermedad crónica, embarazo	GI: vacuna de virus completo inactivado adsorbido en aluminio Fase 1: n=96 en 3 grupos de 24 (dosis 2,5; 5 y 10 µg) y 24 placebo. Fase 2: dos dosis de 5 µg días 0 y 14; o dos dosis días 0 y 21 (n=112, 84 GI y 28 placebo en cada grupo) GC: placebo: excipiente. Proporción GI/GC 3/1 en cada comparación.	MP: Seguridad y reactogenicidad: -EA en fase 1: 3 (12,5%), 5 (20,8%) 4 (16,7%) y 6 (25%) en el GC y grupos de dosis baja, media y alta. -EA en fase 2: 5 (6%) y 4 (14,3%) en grupo de inyección días 0 y 14 en GI y GC; 16 (19%) y 5 (17%) en grupo de días 0 y 21 en GI y GC Inmunidad fase 1: GMT en dosis baja, media y alta 316 (IC 95: 218 a 457), 206 (IC 95: 123 a 343) y 297 (IC 95: 208 a 424) Inmunogenicidad: -Fase 2: Ac neutralizantes grupo 0-14 días, 121 (IC 95: 95 a 154); grupo 0-21 días 247 (IC 95: 176 a 345); no respuesta detectable en GC.	Principal conclusión: la vacuna de virus completos inactivados induce inmunidad con efectos adversos leves y transitorios Limitaciones (sesgos): el análisis provisional no fue diseñado en el protocolo; no se analiza el total de la muestra, probable poca potencia para valorar EA
Zhang Y 2020 China ECA doble ciego Fase 1 y 2 SINOVAC	CI: adultos sanos 18-59 años CE: historia de exposición o infección COVID-19, fiebre	GI: vacuna inactivada Corona Vac Fase 1: n=144 se escala dosis. Fase 2: n=600, grupos n=120/120/60, dosis 3 y 6 µg/0,5ml y placebo, en pauta 0-14 y 0-28 días. GC: placebo	MP: Seguridad y reactogenicidad: -EA leves, más frecuentes en pauta 0-14 días, no diferencia con placebo. Inmunogenicidad: -Ac neutralizantes: pauta 0-14 días: GMT 34,5 (IC 95: 28,5 a 41,8) y 27,6 (IC 95: 22,7 a 33,5) en los grupos de 6µ y de 3µ respectivamente. Niveles estables tras 28 días de la 2ªD. Resultados similares en pauta 0-28 pero mayores niveles 28 días tras 2ªD. -Menores niveles Ac neutralizantes con la edad -Tasas de seroconversión superiores al 90%.	Principal conclusión: Las dos dosis son inmunizantes y seguras en adultos de 18 a 59 años. Pauta 0-14 más adecuada a situaciones de emergencia, pauta 0-28 mejor en situaciones de baja incidencia En fase 3 evaluarán dosis de 3 µg con ambas pautas Limitaciones (sesgos): No evalúan inmunidad celular. Niños y ancianos no incluidos.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Wu Z 2021 China ECA doble ciego Fase 1 y 2 SINO VAC	CI: adultos sanos ≥60 años CE: riesgo alto de COVID-19 los 14 días previos (viaje a Wuhan o zona con casos). Historia de SDRA o infección SARS-COV-2 Tª axilar >37° Alergia a algún componente de la vacuna	GI: vacuna inactivada CoronaVac Fase 1: n=72 se escala dosis. Fase 2: n=350, 4 grupos n=100/100/100/50 reciben dosis de 1,5; 3 y 6 µg/0,5 ml de vacuna y 0,5 ml de placebo, en pauta 0-28 días. GC: placebo	MP: Seguridad y reactogenicidad: -EA en 21% de participantes, la mayoría leves y similares en todos los grupos. Los más frecuentes fueron dolor en el sitio de punción (9%) y fiebre (3%). Se reportaron 8 EA graves, ninguno de ellos relacionado con la vacuna. Inmunogenicidad: Fase 1: Ac neutralizantes: tasa de seroconversión 54,2% (IC 95: 32,8 a 74,5) y 62,5% (IC 95: 40,6 a 81,2) a los 28 días tras la 1ªD de 3 o 6 µgr respectivamente, con GMT de 6,9 (IC 95: 4,6 a 10,2) y de 9,1 (IC 95: 6,4 a 13) tras 3 y 6 µgr. A los 28 días tras la 2ªD, tasa de seroconversión 100% (IC 95: 85,8 a 100) y 95,7 (IC 95: 78,1 a 99,9) con GMT de 54,9 (IC 95: 38,6 a 78,2) y de 64,4 (IC 95: 41,5 a 99,7) tras 3 y 6 µgr respectivamente. Fase 2: Ac neutralizantes: tasas de seroconversión a los 28 días tras la 2ªD de 1,5, 3, y 6 µgr fueron 90,7% (IC 95: 83,1 a 95,7), 98% (IC 95: 92,8 a 99,8), y 100% (IC 95: 96,3 a 100) respectivamente; con GMT de 23,4 (IC 95: 19,4 a 28,3), 42,2 (IC 95: 35,2 a 50,6) y 49,9 (IC 95: 42,2 a 58,9) respectivamente. Mejor tasa de seroconversión y GMT en grupo 3 y 6 µg que en 1,5 y placebo.	Principal conclusión: CoronaVac es segura y la respuesta a la vacuna no es menor en ≥60 años. Las dosis de 3 y 6 µg muestran eficacia similar y superior a la de 1,5 µg. En fase 3 se evaluará la eficacia y protección con 2 dosis de 3 µg Limitaciones (sesgos): no se evalúa la inmunidad celular, resultados preliminares, la mayoría son sanos y de 1 etnia
Che Y 2020 China ECA doble ciego Fase 2 Institute of Medical Biology. China Preprint	CI: adultos sanos 18-59 años n=750 CE: no constan en el apéndice suplementario	GI: vacuna inactivada KMS-1 n=750, tres grupos en proporción 2:2:1 para dos pautas de inmunización: 0-14 días y 0-28 días, comparando en cada opción dosis media (DM), 100 U de Ag viral, n=150, dosis alta (DA), 150 U de Ag viral, n=150 y placebo, n=75. GC: Placebo.	MP: Seguridad y reactogenicidad: -Tasa de EA de 0 a 7 días tras 1ªD; y de 0 a 28 días tras 2ªD: EA en el sitio de inyección en 0-14: DM 24%, DA 27,3% y placebo 17,3%; y en 0-28: DM 26,7%, DA 19,3% y placebo 12%. -EA sistémicos (fatiga y fiebre) en 0-14: DM 10%, DA 13% y placebo 14,7%; y en 0-28: DM 13,3%, DA 8% y placebo 9,3%. Inmunogenicidad: -Tasa de seroconversión Ac neutralizante y Ac IgG ELISA a los días 14 y 28 en la pauta 0-14: DM 89% y 92%. DA 96% y 96%; y día 28 en la pauta 0-28: DM 95% y DA 95%. -GMT Ac neutralizantes y Ac IgG ELISA anti-S y anti-N en los días 14 y 28 (pauta 0-14: DM 23 y 19 y DA 30 y 21 respectivamente) y día 28 (pauta 0-28: DM y DA 19).	Principal conclusión: Ac neutralizantes en más del 90% de los pacientes. La pauta 0-14 parece la mejor opción para ensayo fase 3. La dosis alta en la pauta 0-14 mostró la mayor tasa de seroconversión y de GMT. Limitaciones: no se evalúa inmunidad celular. Niños y ancianos no incluidos.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Ella R 2021 India ECA doble ciego Fase 1 Bharat Biontech	CI: adultos sanos 18-55 años CE: Hª clínica o analítica de infección SARS-CoV-2, fiebre	GI: vacuna inactivada de virus completo BBV152 absorbida con imidazol (VIM) o con aluminio (VA) GC: placebo: aluminio: A n= 375, 4 grupos en proporción:4:4:4:3 comparando 3 grupos de vacunación (100 con 3 µg de VIM, 100 con 6 µg de VIM, 100 con 6 µg de VA) y 1 GC con placebo (75 con A) con 2 dosis a 0 y 14 días	MP: Seguridad y reactogenicidad: -EA locales leves más frecuentes tras la 1ªD y en los GI que recibieron VIM, el más frecuente fue el dolor en el punto de inoculación -EA sistémicos sobre todo fiebre y cansancio de carácter moderado Inmunogenicidad: Tasa de seroconversión tras 2ªD (MNT50: tasa de Ac neutralizantes capaz de proteger al 50% de las células infectadas) 87,9% (IC 95: 79,8 a 94,3), 91,9% (IC 95: 84,6 a 96), 82,8% (IC 95: 73,7 a 89,2) en los GI con 3 µg de VIM, 6 µg de VIM, y 6 µg de VA respectivamente. MNT50 para el GC 8% (IC 95: 3,6 a 17,2) sugestivo de infección asintomática.	Principal conclusión: BBV152 presenta resultados aceptables de seguridad e induce respuesta inmune frente al SARS-CoV-2. Las 2 formulaciones de VIM se han seleccionado para fase 2 de inmunogenicidad Limitaciones: únicamente población sana de 18 a 55 años, solo se evaluó pauta de vacunación acelerada a 0 y 14 días, la pauta de vacunación ordinaria a 0 y 28 días se evaluará en la fase 2

42

⁴² 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 A6.5. Vacunas de ARNm fases 1 y 2.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Mulligan MJ. 2020 EE.UU. y Alemania ECA simple ciego Fase 1 y 2 BIONTECH- PFIZER	CI: adultos sanos 18-55 años n= 45 CE: embarazo	GI: vacuna de ARNm BNT162b1 45 participantes, 12 por cada grupo de dosis; 2 dosis 0-21 días: 10 µg o 30 µg; 12 recibieron 100 µg 1 dosis GC: placebo. n=9	MP: Seguridad y reactogenicidad: -EA: reacción local con 1 dosis de 10 µg, 53% (7/12), con 30 µg y 100 µg 100% en las primeras 24 horas, 22% en el grupo placebo. A la 2ªD de 10 µg 83%, 30 µg 100%, 22,2% placebo. Efectos sistémicos 50% del grupo 100 µg, severos 1 caso de 100 µg. Lo más común fue fatiga moderada y cefaleas. Inmunogenicidad: -IgG GMCs 21 días tras 1ªD 534 a 1778 U ml ⁻¹ , suero convaleciente 602 U ml ⁻¹ . Tras 2ªD, 10 y 30 µg, 4813 y 27.872. -Ac neutralizantes 7 días tras 2ªD: 168 a 267	Principal conclusión: A dosis de 10 µg, 30 µg coincide con otros estudios de vacunas ARNm en su tolerancia y seguridad Limitaciones (sesgos): No hay resultado de inmunidad celular, tamaño muestral pequeño, resultados preliminares, seguimiento corto y limitación a menores de 55 años.
Sahin U. 2020 EE.UU. y Alemania Estudio abierto no aleatorizado Fase 1 y 2 BIONTECH- PFIZER	CI: adultos sanos 18- 55 años CE: embarazo e infección por COVID- 19 previa a la entrada estudio con serología	GI: vacuna de ARNm BNT162b1 n=60; 12 por cada grupo de dosis; 1 µg, 10 µg, 30 µg, 50 µg, dos dosis separadas 21 días 12 recibieron 60 µg solo 1 dosis Objetivo: complementar el ECA de Mulligan con datos de Alemania inmunidad celular GC: no existe	MP: Seguridad y reactogenicidad: -EA. Con dosis de 10 µg, 30 µg reactogenicidad en las primeras 24 horas. Con dosis 50 µg, 60 µg reactogenicidad de fiebre, dolor e inflamación hasta 7 días después. La 2ªD de 60 µg no se administró Inmunogenicidad: -Ac IgG (GMCs) medidos el día 0 y a los 7 y 21 días (días 8 y 22) (excepto dosis de 60 que solo recibieron 1 dosis), y 7 y 21 días tras 2ªD (días 29 y 43): con 1ªD GMCs rango de 265 a 1.672 U ml ⁻¹ , con 2ªD (día 29) rango de 2015 a 25.006 U ml ⁻¹ , día 43 rango 3920 a 18.289. Con una dosis de 60 µg GMTs a los 43 días 755. -Ac neutralizantes (GMTs): incremento modesto a los 21 días de la 1ªD; a los 7 días tras 2ªD GMT 36 (1 µg), 158 (10 µg), 308 (30 µg), 578 (50 µg); comparada con 94 de suero de convalecientes. -Respuesta células T en día 1 y 29. De los 36 participantes, 34 (94,4%) incrementaron su respuesta.	Principal conclusión: Se observa respuesta simultánea de inmunidad humoral y celular. La dosis de 10 y 30 reproduce el ensayo clínico de EE.UU. ¹⁸ Limitaciones (sesgos): Resultados preliminares, pequeño tamaño muestral y limitación a menores de 55 años. Nota: Sahin publica en otro artículo la inmunidad celular en el día 43

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Walsh EE. 2020 EEUU ECA simple ciego Fase 1 BIONTECH- PFIZER	CI: adultos sanos 18-55 y 65-85 años CE: HIV; HCB o HBV e infección por COVID-19 previa a la entrada estudio con serología y RT-PCR. Embarazo.	GI: n=332 cuatro centros de EE. UU. dos por cada vacuna (BNT162b1 y BNT162b2), 195 se aleatorizan a 13 grupos de 15 participantes (12 recibían vacuna y 3 placebo): vacuna en 2 dosis de 10, 20, 30 o una dosis de 100 µg, dos grupos de edad. GC: las dos vacunas entre sí y con placebo.	MP: Seguridad y reactogenicidad: EA: fiebre con BNT162b1, 18-55 años dosis de 10 o 30 µg, 75%; 65-85 años 33%. Fiebre con BNT162b2, 18-55 años 17%; 65-85 años 8%. Inmunogenicidad: Respuesta serológica similar ambas vacunas. Ac neutralizantes ambas vacunas a dosis de 30 µg, los días 28-35 fueron 1,7 a 4,6 veces los del suero de convalecientes en 18-55 años y 1,1 a 2,2 veces en 65-85 años.	Principal conclusión: BNT162b2 menores reacciones sistémicas sobre todo en 65-85 años que BNT162b1. Ambas vacunas respuesta anticuerpos similar. Se decide escalar BNT162b2 a fases 2 y 3. Limitaciones (sesgos): Tiempo de seguimiento corto, pequeño tamaño muestral
Jackson LA. 2020 EE. UU. Ensayo abierto, sin grupo comparación. Fase 1 MODERNA & NAID	CI: adultos sanos 18-55 años. CE: no constan. No se cribaron para SARS-Cov-2	GI: n=45; vacuna ARNm 1275 , dos dosis separadas 28 días. Testan tres dosis: 25, 100 y 250 µg en un plan preestablecido de escalada de dosis según tolerabilidad a los 8 días. Objetivo: seguridad e inmunogenicidad. GC: no existe	MP: Seguridad y reactogenicidad: -Solo un caso de fiebre 39,6°C en el grupo de 250 µg. Los demás EA se consideran leves o moderados, se dieron en más del 50% (fatiga, escalofríos, cefalea, mialgia o dolor en el punto de la inyección). Inmunogenicidad: Resultados analíticos disponibles solo para el día 1 y 43 de las dosis 25 y 100 µg. Comparan todas las medidas con suero de 41 convalecientes. -Respuesta de anticuerpos (ELISA GMTs): todos los pacientes seroconvierten en el día 15. El día 57 superan el nivel del suero de convalecientes, grupo 25 µg: 299,751 (IC95 206,071 a 436,020); grupo 100 µg: 782,719 (IC95 619,310 a 989,244); grupo 250 µg: 1192,154 (IC95 924,878 a 1536,669). Convalecientes: 142,140 (IC95 81,543 a 247,768). -Actividad neutralizante (PsVNA). Tras 1ªD < 50% responden (con efecto dosis-respuesta), tras la 2ªD responden 100%. Respuesta similar día 43 en 100 y 250 µg: media geométrica ID ₅₀ 343,8 (IC95 261,2 a 452,7) y 332,2 (IC95 266,3 a 414,5). -Respuesta celular. Las dosis de 25 y 100 µg producen respuestas CD4 que bajo estímulo específico péptido S producen respuesta Th1, con mínima respuesta Th2.	Principal conclusión: los hallazgos de seguridad e inmunidad apoyan el avance de la vacuna mRNA-1273 a fases ulteriores. La dosis de 100 µg produce el mejor perfil. Limitaciones (sesgos): resultados preliminares. Estudio en fase 1 sin grupo comparación. No aleatorizado ni cegado.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Anderson EJ, 2020 EE. UU. Ensayo abierto, sin grupo comparación. Fase 1 MODERNA & NAID	CI: adultos sanos 56-70 y >71 años. CE: no constan. No se cribaron para SARS-Cov-2.	GI: n=40. Dos dosis de vacuna ARNm 1275 de 25 y 100u a cada grupo de edad. Para cada dosis y edad 10 personas. La vacuna fue administrada en el día 1 y 29 GC: no existe.	MP: Seguridad y reactogenicidad: -71 eventos, 14 se consideraron relacionados con la vacuna, ninguno grave, excepto 1 caso grupo 100 µg 56-70 a con hipoglucemia tras ejercicio. Los EA se consideran leves o moderados, se dieron en el 11% (fatiga, escalofríos, cefalea, mialgia o dolor en el punto de la inyección) Inmunogenicidad: Resultados analíticos disponibles solo para el día 1,15, 29, 36 y 57. Comparan todas las medidas con suero de convalecientes. -Respuesta de anticuerpos (ELISA GMTs). Incremento de la respuesta 2 ^a D evidente. Día 57 superan el nivel de suero de convalecientes. Grupo 25 µg, con 56-70 años: 323,941 (IC 95: 182,202 a 575,958); grupo 25 µg con >70 años 323,941 (IC 95: 636,087 a 2.001,717); grupo 100 µg con 56-70 años 1.183,066 (IC 95: 379,698 a 3.686,201); grupo 100 µg con >70 años: 3.638,522 (IC 95: 1.316,233 a 10.058,130). Suero de convalecientes (n=41): 138,901 (IC 95: 82,876 a 232,799). -Actividad neutralizante alta 4 semanas después en todos los subgrupos y similar a la respuesta de menores de 55 años. -Respuesta celular: La respuesta a dosis de 100 µg es superior a la dosis de 25 µg.	Principal conclusión: buen perfil de seguridad e inmunogenicidad en pacientes con edad superior a 55 años. La dosis de 100 µg produce el mejor perfil. Son precisas dos dosis. Limitaciones (sesgos): resultados preliminares. Pequeño tamaño muestral. No se puede valorar la inmunidad a largo plazo. Estudio en fase 1 sin grupo comparación. No aleatorizado ni cegado.
Widge AT 2021 EE. UU. Continuación de los estudios de Jackson LA y Anderson EJ MODERNA & NAID			MP: Seguridad y reactogenicidad: RA: ninguna después de las referidas hasta el día 57. Inmunogenicidad: 119 días tras 1 ^a D, 90 días tras 2 ^a D, N=34 adultos, dos dosis de 100 µg separadas 28 días. Tres grupos de edad: 18 a 55, 56 a 70 y ≥71 años. -Respuesta de anticuerpos (ELISA GMTs) por grupos edad: 235,228 (IC 95: 177,236 a 312,195); 151,761 (IC 95: 88,571 a 260,033); 157,946 (IC 95: 94,345 a 254,420). -Anticuerpos neutralizantes (dilución inhibitoria del 50% [DI ₅₀]) en ensayo con pseudovirus: 182 (IC 95: 112 a 296); 167 (IC 95: 88 a 318); 109 (IC 95: 68 a 175). Similares resultados con otros dos tipos de ensayos. Tanto el nivel de anticuerpos por ELISA como los neutralizantes superaron la mediana de 41 convalecientes a los 34 días del diagnóstico (rango 23 a 54 días).	Principal conclusión: Este estudio refuerza el uso de la dosis de 100 µg en el estudio de fase 3 en desarrollo. Limitaciones (sesgos): resultados preliminares. Pequeño tamaño muestral. No se puede valorar la inmunidad a largo plazo. Estudio en fase 1 sin grupo comparación. No aleatorizado ni cegado.

43

⁴³ 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; 1^aD: primera dosis; 2^aD: segunda dosis; pv: partículas virales

Tabla A6.6. Vacunas de ARNm fase 2/3

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Polack FP. 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 μ g. (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 espontánea 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 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 µg 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, saliva 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.

44

⁴⁴ 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 A6.7. Vacunas basadas en partículas virus-like fases 1 y 2.

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Ward BJ, 2020 Canadá ECA simple ciego Fase 1 DYNAMAX/MEDICAGO Preprint	CI: adultos sanos 18-55 años, serología negativa para SarsCov2 CE: patologías, embarazo	GI: n=180, 9 grupos aleatorizados. Vacuna CoVLP sin adyuvante, CoVLP con adyuvante AS03 o CpG1018. Cada vacuna se testa en tres dosis (3,75, 7,5 o 15 µg). Dos dosis separadas 21 días. GC: sin grupo de comparación.	MP: Seguridad: -todas las dosis y formulaciones dieron buenos niveles de seguridad, con efectos adversos leves y transitorios. Tras 1ªD, sin diferencias en grupos, dolor en el punto de la inyección 66,5%, cefalea 25,7% y cansancio 20,7%. Tras 2ªD 65,2, 33,1 y 33,1 % de intensidad mayor (moderada) sobre todo en grupo de adyuvante AS03. Inmunogenicidad: -Baja respuesta sin adyuvantes, tanto una como dos dosis. -Vacuna adyuvada muy buenas respuestas tanto IgG como AC neutralizantes, más alta tras 2ªD y con el adyuvante AS03 (10 a 50 veces más altas en el día 42).	Principal conclusión: se selecciona la formulación con adyuvante AS03 con la menor dosis (3,75 µg), en dos administraciones separadas 21 días, para pasar a la siguiente fase del estudio. Limitaciones (sesgos): El tamaño muestral no permite valorar efectos adversos raros. La duración del estudio, 42 días no permite valorar la duración de la respuesta inmune.

45

⁴⁵ 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 A6.8. Vacunas de ADN fase 1 y 2

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/Exposición Comparación	Medidas de Resultado Resultados	Comentarios
Tebas P 2021. Ensayo abierto, sin grupo comparación. Fase 1 EEUU y Reino Unido INOVIO	CI: sanos 18-50 años, sin historia conocida COVID-19; IMC:18-30; HBsAg, HBcAc y Ac VIH neg; ECG normal; tratamiento anticonceptivo con porcentaje de error <1%, postmenopausia, esterilidad quirúrgica o pareja estable estéril. n= 40 CE: trabajo con alto riesgo de contagio de COVID-19; inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor; hipersensibilidad o alergia a vacunas o a fármacos; alta vulnerabilidad al COVID-19; tabaquismo, vapping, abuso de drogas; ausencia de menos de dos localizaciones cutáneas apropiadas para la inyección intradérmica y la EP.	GI: n=40 vacuna intradérmica DNA INO-4800 seguida de CELLECTRA®, electroporación (EP) (cuatro pulsos eléctricos de 52 ms, 0,2 A y 40-200 voltios por pulso) para generar un campo eléctrico controlado en el lugar de la inyección, que mejora la absorción celular y la expresión del plásmido DNA. Grupo 1 (G1): n=20, 2 dosis de 1 mg de INO-4800 (semanas 0-4). Grupo 2 (G2): n=20, 2 dosis de 2 mg de INO-4800 (semanas 0-4). GC: sin grupo de comparación.	MP: Seguridad: -EA locales y sistémicos hasta la semana 8 tras 1ªD. Sólo 6 EA grado 1: 5 dolor y eritema en el punto de inyección; y 1 episodio de náuseas. No hubo diferencias entre 1ªD y 2ªD, ni entre grupos. Inmunogenicidad: -IgG anti-Spike S1+S2: 89% del G1 (17/19) y 95% del G2 (18/19), con GMT de 655,5 (IC 95: 255,6 a 1681) en G1; y 994,2 (IC 95: 395,3 a 2500) en G2. -Ac neutralizantes en la semana 6, GMT 102,3 (IC 95: 37,4 a 280,3) y 63,5 (IC 95: 39,6 a 101,8) en G1 y G2 respectivamente. -Tasa de seroconversión general (respondedores con Ac neutralizante o IgG antiSpike) a las 6 semanas del 95% en ambos grupos. -Inmunidad celular. En la semana 8, el 74% (14/19) y el 100% (19/19) generaron respuesta T con SFU de 46 (IC 95: 21,1 a 142,2) y 71 (IC 95: 32,2 a 194,4) en G1 y G2 respectivamente. Tras comparación con suero de convalecientes, 3 muestras de suero de convalecientes mostraron una mediana de 33, inferior al G2. Los 2 grupos mostraron incremento de la producción de citoquinas tanto en CD4 como en CD. En el G2, el 42,7% de las células CD8 coproducían tanto IFN-γ, como TNF-α, con o sin aumento de IL-2.	Principal conclusión: la vacuna INO-4800 presenta excelente seguridad y tolerabilidad, induciendo inmunidad humoral y/o celular en el 100% de los casos. Limitaciones (sesgos): Pequeño tamaño muestral. No se incluyen >50 años. Seguimiento corto. Se desconoce la duración de la inmunidad.

46

⁴⁶ 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 A6.9. 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

Búsqueda bibliográfica

1. Epidemiología

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] : 2020[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]. Clinical Queries. Category: diagnosis. Scope: 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 "vaccination s"[All Fields] OR "vaccinator"[All Fields] OR "vaccinators"[All Fields] OR "vaccine s"[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	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
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	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CCP	Cociente de probabilidad positiva
CDC	Centro de Control y prevención de Enfermedades (<i>Center for Disease Control</i>)
CEBM	<i>Center for Evidence Based Medicine</i>
CLIA	<i>Chemiluminescence immunoassay</i>
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	<i>European Center for Disease Control</i>
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EE. UU.	Estados Unidos de América
EF	Eficiencia de filtración
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>

EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPA/UNESPA:	<i>European Paediatric Association</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFP	<i>Filtering face piece</i> (mascarilla autofiltrante)
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
GC	Grupo control
GI	Grupo de intervención
GMR	<i>Geometric mean ratio</i> (razón de media geométrica)
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
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	<i>Lateral flow immunoassay</i>
LIPS	<i>Luciferase immunoprecipitation system</i>
MA	Metanálisis
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus (MERS-CoV)
MS	Ministerio de Sanidad
N	Tamaño muestral
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

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/cm ²	Medida de respirabilidad. Presión diferencial (Pascal/cm ²)
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	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
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.