



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

# Journal Pre-proof

## PRINCIPALES MODIFICACIONES EN LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA “COVID-19 EN PEDIATRÍA”

Javier González de Dios Victoria Martínez Rubio Álvaro Giménez  
Díaz de Atauri Carlos Ochoa Sangrador Enrique Rodríguez-Salinas  
Pérez Sergio Flores Villar Jaime Javier Cuervo Valdés, en  
representación del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la  
Evidencia de la AEP y AEPap



PII: S1695-4033(22)00172-2  
DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.anpedi.2022.06.015>  
Reference: ANPEDI 3315  
To appear in: *Anales de Pediatría*  
Received Date: 30 May 2022  
Accepted Date: 21 June 2022

Please cite this article as: de Dios JG, Rubio VM, de Atauri ÁGD, Sangrador CO, Pérez ER-Salinas, Villar SF, Valdés JJC, PRINCIPALES MODIFICACIONES EN LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA “COVID-19 EN PEDIATRÍA”, *Anales de Pediatría* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.06.015>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

**ANPEDIA-D-22-00293**

**E-APPENDED**

**PRINCIPALES MODIFICACIONES EN LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA  
“COVID-19 EN PEDIATRÍA”**

Javier González de Dios<sup>1\*</sup>, Victoria Martínez Rubio<sup>2</sup>, Álvaro Giménez Díaz de Aauri<sup>3</sup>, Carlos Ochoa Sangrador<sup>4</sup>, Enrique Rodríguez-Salinas Pérez<sup>5</sup>, Sergio Flores Villar<sup>6</sup> y Jaime Javier Cuervo Valdés<sup>7</sup>, en representación del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap<sup>◇</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. ISABIAL-Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante

<sup>2</sup>Centro de salud Los Fresnos. Torrejón de Ardoz. Madrid

<sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

<sup>4</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora

<sup>5</sup>Centro de salud Colmenar Viejo Norte. Colmenar Viejo. Madrid

<sup>6</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Mutua Terrasa. Terrasa. Barcelona

<sup>7</sup>Centro de salud Ciudad Jardín. Badajoz

<sup>◇</sup>Los miembros del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y de la AEPap que han participado en este documento se presentan en el Anexo 1.

\*Correo electrónico: [javier.gonzalezdedios@gmail.com](mailto:javier.gonzalezdedios@gmail.com)

## Resumen

Presentamos el resumen de las principales modificaciones surgidas en la guía de práctica clínica “COVID-19 en Pediatría” entre su versión inicial publicada en el año 2021 y la publicada en el año 2022. El documento se ha elaborado siguiendo los pasos estructurados de la Medicina basada en la evidencia e incorporando el sistema GRADE para realizar síntesis de la evidencia, con valoración de su calidad y, cuando se consideró apropiado, emitir recomendaciones jerarquizadas (en función de la calidad de la evidencia, los valores y preferencias, el balance entre beneficios, riesgos y costes, la equidad y la factibilidad). En esta actualización se incluyen también los cambios recomendados por los revisores externos.

Se sintetizan las principales modificaciones en los siguientes apartados: epidemiología, clínica, diagnóstico, prevención, tratamiento y vacunas. En el conjunto del conocimiento alcanzado a lo largo del primer año de pandemia, las publicaciones durante el segundo año añaden nuevos datos, sin que en muchas de las áreas se produzcan modificaciones sustanciales. Los principales cambios acaecen en el campo de investigación de las vacunas. Esta actualización finaliza en diciembre de 2021, coincidiendo con el aumento de la infección por ómicron, por lo que será necesario una futura actualización del documento.

**Palabras clave:** COVID-19; Medicina basada en la evidencia; Pediatría; Epidemiología; Clínica; Diagnóstico; Tratamiento; Prevención; Vacunas; Actualización

## MAIN CHANGES IN THE “COVID-19 IN PAEDIATRICS” CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

### Abstract

We present a summary of the main modifications to the “COVID-19 in Paediatrics” clinical practice guideline made from its initial version, published in 2021, and the version published in 2022. The document was developed following the structured steps of evidence-based medicine and applying the GRADE system to synthesize the evidence, assess its quality and, when appropriate, issue graded recommendations (based on the quality of the evidence, values and preferences, the balance between benefits, risks and costs, equity and feasibility). This update also includes the modifications proposed by external reviewers.

We summarised the main modifications in the following sections: epidemiology, clinical features, diagnosis, prevention, treatment and vaccines. In relation to the body of knowledge achieved in the first year of the pandemic, the literature published in the second year contributed additional data, but without substantial modifications in many the areas. The main changes took place in the field of vaccine research. This update was completed in December 2021, coinciding with the emergence of infections by the omicron variant, so the document will need to be updated in the future.

**Keywords:** COVID-19; evidence-based medicine; paediatrics; epidemiology; signs and symptoms; diagnosis; treatment; prevention; vaccines; update

## **Introducción**

“La pandemia por el virus SARS-CoV-2 ha provocado cambios drásticos en nuestra vida diaria, además de importantes consecuencias sanitarias y socioeconómicas”. Así empezaba la editorial <sup>1</sup> publicada en Evidencias en Pediatría como introducción a la presentación del documento titulado “COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia” que se elaboró como guía de práctica clínica con metodología GRADE y que fue publicada en GuíaSalud en su versión completa en marzo de 2021 <sup>2</sup> y en junio de 2021 en Anales de Pediatría <sup>3</sup>. La guía también fue publicada en las webs de la Asociación Española de Pediatría (AEP) y de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), sociedades que avalan al Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia, cuyos miembros son los responsables de su elaboración.

Dada la ingente y continua aparición de nueva información científica sobre la pandemia COVID-19, aquel primer documento ya incluía un plan de actualización periódico. Nadie duda de que se ha conseguido alcanzar un amplio conocimiento de esta enfermedad en un tiempo record, y por ello actualizar la guía de la COVID-19 en pediatría, ha precisado de una nueva y exhaustiva búsqueda posterior a la primera publicación en marzo de 2021.

En febrero de 2022 se ha publicado la actualización de la guía, prácticamente un año después de la primera edición. La búsqueda actual incluye la literatura publicada desde marzo hasta noviembre de 2021—y se ha seguido el procedimiento expuesto en las publicaciones originales<sup>2,3</sup>. En la actualización también se incluyen las modificaciones sugeridas por los revisores externos de la guía, siguiendo las directrices de GuíaSalud.

## **Actualizaciones en Epidemiología**

*- Incidencia acumulada.*

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

En España, la tasa de incidencia acumulada en todos los grupos de edad es de 12 066,93/100 000 habitantes y la tasa global de mortalidad acumulada de 190,11/100 000 habitantes; la tasa de letalidad por casos de COVID-19 es de 1,94% y la tasa de letalidad por infección de 1,1% (IC 95: 1,0% a 1,2%)<sup>4</sup>.

**- Mecanismos de transmisión.**

Parece que hay factores virales (aumento de la transmisibilidad, evasión de la inmunidad previa, menor detección por pruebas diagnósticas, gravedad clínica) que pueden favorecer la infección, como han demostrado las distintas mutaciones del SARS-CoV2 surgidas hasta el momento<sup>5</sup>. Este hecho se hace patente con la nueva variante ómicron que, debido al cambio en las proteínas capsulares mejora la adherencia a los receptores ACE2 y, junto con otros posibles factores, aumenta la transmisibilidad<sup>6,7</sup>.

El periodo de incubación puede modificarse según la variante del virus: la cepa ómicron ha demostrado un periodo de incubación más corto que las precedentes<sup>8</sup>, de 3 días (rango intercuartil 3-4) frente a 4,3 de la variante delta y 5 de la no delta.

**- Factores de riesgo.**

No hay novedades respecto a factores de riesgo que predispongan a desarrollar COVID-19. Se mantiene que los pacientes de mayor riesgo son los pacientes de mayor edad, especialmente si están institucionalizados.

En cuanto a factores asociados con el número de casos, la obesidad aumenta la probabilidad de tener una prueba positiva de SARS-CoV-2, tal como se confirma en una revisión con datos de los 50 países con más incidencia de COVID-19<sup>9</sup>.

Nuevos estudios añaden información sobre la relación entre incidencia de COVID-19 y situación socioeconómica: las familias con menores ingresos anuales, sin seguro médico y mayor desempleo tuvieron mayor incidencia de infección <sup>10</sup>. Sorprendentemente, trabajos previos encontraron que fumar podría funcionar como factor protector frente a la COVID-19, aunque estudios más recientes muestran que esta relación parece estar relacionada con factores de confusión <sup>11</sup>.

### **Actualizaciones en Clínica**

#### **- Signos y síntomas.**

Las series recuperadas para el documento de actualización han sido de mayor tamaño y han aportado más información sobre los pacientes atendidos a nivel comunitario y poblacional, con muy poca representación de pacientes graves y con alto riesgo de sesgos.

Por grupos de signos y síntomas, la fiebre y los síntomas respiratorios siguen siendo los más prevalentes. La frecuencia de los siguientes grupos de síntomas (generales, digestivos y generales) varían según en el ámbito de atención, mientras que los síntomas mucocutáneos descienden y los casos de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS) se describen sólo en una serie. Uno de los datos más relevantes es la notificación de un mayor porcentaje de casos asintomáticos <sup>12,13</sup>. En el estudio de seroprevalencia realizado en España - de abril a junio de 2020 - hubo un 45% de asintomáticos <sup>14</sup>. Esto se traduce en que las frecuencias de todos los síntomas disminuyen.

A nivel individual, los síntomas más frecuentes son la fiebre y la tos. Los síntomas respiratorios de vías altas como odinofagia/faringitis y rinorrea siguen estando muy representados y la disnea/dificultad respiratoria disminuye mucho respecto a la primera edición de la guía. Se describe la laringitis como un cuadro asociado a la infección por SARS-CoV-2 <sup>15</sup>. Los síntomas digestivos no han variado (vómitos, diarrea y dolor abdominal), pero

si se describen en menos series y con menores prevalencias. Los síntomas generales tampoco difieren de los conocidos (fatiga, alteraciones de la alimentación), siendo la fatiga el más descrito. De los síntomas neurológicos (cefalea, anosmia/disgeusia), sigue destacando la cefalea. Dentro de la afectación cutáneo mucosa, se comunica la urticaria/angioedema como secundaria a infección por SARS-CoV-2.

**- Cuadros clínicos.**

Hay algunas novedades como la relación de algunos cuadros clínicos más asociados a determinadas edades: más síntomas en menores de 5 años y más cuadros de dolor en adolescentes. Sobre la capacidad predictiva de los datos clínicos se describen asociaciones con síntomas que, salvo la anosmia/ageusia, son muy inespecíficos<sup>16</sup>. La mejor combinación para predecir una infección COVID-19 sigue siendo la descrita en la primera edición de la guía que consiste en la presencia de cefalea, náuseas/vómitos y anosmia/ageusia (CPP: 65,92 [IC 95: 49,48 a 91,92]). Respecto a factores de riesgo, la edad inferior a 6 meses se relaciona con tener un curso clínico más grave (OR: 2,54 [IC 95: 1,08 a 5,98]), así como la presencia de enfermedades crónicas, destacando la enfermedad neurológica (OR: 5,16; IC 95: 2,30 a 11,60) y obesidad (OR: 2,54 [IC 95: 1,08 a 5,98]). Los datos clínicos asociados a un peor curso clínico fueron la presencia de diarrea (OR: 3,97 [IC 95: 1,80 a 8,73]), de otra clínica gastrointestinal (OR: 2,93 [IC 95: 1,19 a 7,22]) o de SIM-PedS (OR 2,79 [IC 95: 1,84 a 4,22]). La presencia de dificultad respiratoria o de síndrome de distrés respiratorio aumentan el riesgo de un peor curso clínico, pero con valores muy imprecisos (OR: 8,69 [IC 95: 1,58 a 47,70] y OR: 48,29 [IC 95: 10,88 a 214,33] respectivamente)<sup>17</sup>.

**- Complicaciones COVID-19: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-Peds) y otros.**

La complicación de la COVID-19 sobre la que hay más publicaciones es el SIM-PedS. No hay cambios en cuanto a los síntomas más frecuentes de esta enfermedad, que siguen siendo

la fiebre y los síntomas digestivos. Los síntomas que más pueden ayudar a diferenciar el SIM-PedS de la COVID-19 grave son la presencia de síntomas cardiorrespiratorios o mucocutáneos en el paciente con SIM-PedS, frente a pacientes con sólo sintomatología respiratoria<sup>18</sup>. La afectación cardíaca, probablemente el aspecto más preocupante, aparece en algo más de un tercio de los pacientes, principalmente en forma de disfunción ventricular izquierda y alteraciones coronarias aunque, en la gran mayoría, las alteraciones desaparecen en el seguimiento unos meses tras el alta.

En cuanto a otras complicaciones se ha encontrado una frecuencia muy variable de enfermedad grave, definida por necesidad de ingreso en UCI, desde el 1,6% en China o Turquía hasta el 31% en una población de adolescentes de EE. UU., relacionada probablemente con la alta heterogeneidad de las muestras. Excluyendo los estudios centrados específicamente en SIM-PedS, precisaron ingreso en UCI un 11,6% del total de niños ingresados con COVID-19 (29 estudios, 7582 pacientes). El riesgo de mal pronóstico se ha asociado con diversos factores, con resultados variables entre distintos estudios: edad diferente a 1-4 años (especialmente los menores de un mes), sexo masculino, padecer enfermedades de base, SIM-PedS, síndrome de distrés respiratorio (SDRA), dolor abdominal, daño renal, elevación de PCR o dímero-D y linfopenia. Los fenómenos tromboembólicos aparecen en algo más del 1% de los niños ingresados y en general asociados a factores de riesgo conocidos para esta complicación<sup>19</sup>. Las complicaciones neurológicas graves aparecen en 2,5-5% de los pacientes pediátricos ingresados por COVID-19; las más frecuentes son la encefalitis, los accidentes cerebrovasculares y el síndrome de Guillain Barré<sup>20</sup>.

Destaca en esta actualización un mayor volumen de estudios sobre síntomas persistentes meses después de la enfermedad aguda, aunque la mayoría están basados en entrevistas telefónicas y con alto riesgo de sesgos. Los síntomas más descritos son fatiga, intolerancia al

ejercicio e insomnio; otras manifestaciones son tos, cefalea, dificultad para concentrarse y otros síntomas neuropsicológicos, síntomas digestivos y dolores óseos o musculares<sup>21,22</sup>.

**- *Afectación perinatal.***

Los hijos de gestantes COVID-19 tienen mayor riesgo de ingresar en UCI y mayor morbilidad, aunque no se ha demostrado un aumento de la mortalidad neonatal. Se ha encontrado relación entre el parto por cesárea y el riesgo de test positivo en el recién nacido de las gestantes COVID-19, pero no con la lactancia materna exclusiva<sup>23</sup>. No se han encontrado nuevos datos sobre la clínica de los recién nacidos con resultado positivo para SARS-CoV-2.

**Actualizaciones en Diagnóstico**

**- *Pruebas microbiológicas.***

Se mantiene la RT-PCR como prueba de elección para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. La muestra preferente sigue siendo la procedente del tracto respiratorio, pero las muestras de saliva tienen una validez similar, aunque un poco inferior, a las de nasofaringe (sensibilidad [S] 83,2% (IC 95: 74,7 a 91,4); especificidad [E] 99,2% [IC 95: 98,2 a 99,8]), por lo que se establece una recomendación débil a favor para su uso en entornos de baja prevalencia<sup>24,25</sup>.

Las pruebas antigénicas en pacientes asintomáticos muestran una S ponderada de 58,1% (IC 95: 40,2 a 74,1) y un E ponderada 98,9% (IC 95: 93,6 a 99,8). En individuos asintomáticos sin contacto, la S no alcanza el 40%, con calidad de la evidencia moderada/baja. Se concluye que se puede recomendar la realización de una prueba antigénica seriada en pacientes asintomáticos con contacto conocido con el SARS-CoV-2, en cambio no se puede recomendar la prueba antigénica para pacientes asintomáticos sin contacto conocido por el escaso rendimiento de la prueba<sup>26</sup>.

**- Pruebas serológicas.**

No existen nuevos artículos de la suficiente calidad metodológica que modifiquen las recomendaciones dadas en la anterior guía. Como novedad aparece un estudio<sup>27</sup> donde se han analizado la S y la E de la determinación de anticuerpos IgG mediante muestra de fluido oral, obteniendo una S del 80% (IC 95: 71 a 88) y una E del 99% (IC 95: 98 a 100). Podría ser útil para determinar la seroprevalencia, aunque no se conoce la cinética de anticuerpos mediante la determinación con este kit.

**- Pruebas analíticas.**

No se ha encontrado ninguna novedad relevante. Los estudios son observacionales, con número escaso de pacientes y de calidad muy baja, lo que impide realizar recomendaciones fiables a este respecto.

**- Pruebas de imagen.**

No se han encontrado novedades relevantes. La revisión sistemática Cochrane de Islam et al.<sup>28</sup> concluye que los resultados de S de las pruebas radiológicas son buenas: 87,9% para la TC, 80,6% la Rx tórax y 86,4% en la ecografía; con E más moderadas del 80%, 71,5% y 54,6%, respectivamente, ya que los hallazgos radiológicos son indistinguibles de otras infecciones víricas.

**Actualizaciones en Prevención****- Mascarillas.**

Los estudios observacionales incluidos previamente encontraban un efecto preventivo importante en la reducción del riesgo de transmisión de enfermedades virales, incluido el SARS-CoV-2, más evidente con las mascarillas tipo N95 o equivalente. Sin embargo, los ECA evaluados no encontraban dicho efecto protector. La calidad de la evidencia GRADE se consideró baja. No se encontraron estudios en población pediátrica, aunque estos formaban

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

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

Los resultados del ECA (Abaluck J, et al) <sup>30</sup> muestran un efecto protector de las mascarillas, siendo el único de los ensayos clínicos evaluados hasta el momento que ha encontrado tal efecto protector. Se realizaron distintas actividades en el grupo de intervención (GI) para promocionar el uso de las mascarillas quirúrgicas e higiénicas en lugares públicos (aldeas); El uso de las mascarillas del GI aumentó de forma significativa tras la intervención frente al GC (GI: 42%; GC: 13%). Este aumento en el uso de la mascarilla se acompañó de una menor seroprevalencia sintomática en las aldeas de la intervención en comparación con las aldeas control (razón de prevalencias ajustada: 0,907; IC 95: 0,817 a 0,997); el efecto fue mayor en los mayores de 60 años (razón de prevalencias ajustada: 0,65; IC 95 0,46 a 0,85). Al tratarse de un ensayo comunitario no es posible conocer el efecto del uso de mascarillas a nivel individual.

#### **- *Lactancia y transmisión vertical.***

El riesgo de transmisión vertical de SARS-CoV-2 desde la madre infectada es muy bajo y en nuevos estudios encuentran gran variabilidad en cuanto a la recogida de muestras, contacto postparto y otros factores <sup>31</sup>.

En cuanto a la presencia de SARS-CoV-2 en leche materna o transmisión a través del amamantamiento, los nuevos estudios corroboran los hallazgos previos. Concluyen que la lactancia materna es segura y destacan la transmisión de anticuerpos <sup>32,33</sup>. Se añade que tras el

inicio de la vacunación se han publicado estudios que analizan la presencia de anticuerpos vacunales en la leche materna<sup>34</sup>.

#### **- Colegios.**

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

Se han publicado nuevos estudios<sup>35-37</sup>, en los que describen que la reapertura, siempre que se hayan seguido las adecuadas medidas de higiene y distancia social, no parece tener efectos perjudiciales, aunque la mayoría de los estudios dejan abierta la puerta a que el comportamiento de las nuevas variantes del virus pueda modificar estos resultados. Paralelamente, numerosos estudios resaltan las consecuencias negativas que ha tenido el cierre de los colegios sobre diferentes aspectos de la salud global infanto-juvenil<sup>38,39</sup>. Estos datos, junto con la incertidumbre de sus efectos positivos sobre incidencia y mortalidad, hacen que la recomendación final de mantener abiertas las escuelas sea la predominante.

### **Actualizaciones en Tratamiento**

#### **- Cloroquina e hidroxiclороquina.**

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

#### **- Corticoides.**

Se han publicado los datos definitivos de dos estudios preliminares con información más detallada y dos nuevas revisiones sistemáticas<sup>40,41</sup>. No hay cambios en las recomendaciones previas en espera de estudios pediátricos.

**- Tocilizumab.**

En una revisión sistemática con metanálisis de la Organización Mundial de la Salud de julio de 2022 <sup>42</sup>, se revisa la eficacia de los antagonistas de IL-6 (TCZ o sarilumab), estimadno que TCZ disminuye mínimamente la mortalidad y el riesgo de ventilación mecánica, aunque no está clara la relación riesgo-beneficio, por lo que no podemos hacer recomendaciones a favor o en contra para la edad pediátrica.

**- Plasma hiperinmune e inmunoglobulinas.**

Nuevos estudios incorporados a una revisión sistemática <sup>43</sup> confirman que no hay pruebas de la eficacia del plasma hiperinmune o las inmunoglobulinas.

**- Otros tratamientos.**

En cuanto a la eficacia de otros tratamientos, la evidencia encontrada sigue siendo indirecta y de calidad muy baja por limitaciones metodológicas o imprecisión. Sólo casirivimab+imdevimab <sup>44,45</sup>, molnupiravir <sup>46</sup> y calcifediol <sup>47</sup> han mostrado resultados favorables. Estos tratamientos deberían ser valorados en estudios pediátricos antes de emitir recomendaciones generales para su uso en la práctica clínica. Remdesivir intravenoso sólo ha mostrado efecto en pacientes ambulatorios, reduciendo el riesgo de ingreso. No se han modificado las recomendaciones en contra de usar otros tratamientos.

**- Tratamiento del SIM-PedS.**

Para el SIM-PedS se ha encontrado nueva evidencia de muy baja calidad, por ser observacional e inconsistente, para la comparación de inmunoglobulinas intravenosas con o sin corticoides, que no permite establecer preferencias entre ambas opciones <sup>48-50</sup>. Asimismo, existe evidencia de muy baja calidad favor de la monoterapia con corticoides en comparación con las inmunoglobulinas intravenosas. Se han modificado las recomendaciones previas, aconsejando valorar el uso de inmunoglobulinas intravenosas en el SIM-PedS, con vigilancia de la evolución y recurrir a rescate con corticoides si hay un empeoramiento clínico. En un

escenario de restricción al uso de las inmunoglobulinas, los corticoides en monoterapia serían una alternativa a valorar, recurriendo a tratamiento combinado según evolución.

### **Actualizaciones en Vacunas**

La información sobre vacunas se modifica continuamente, y es sin duda, donde se presentan los principales cambios de esta guía de práctica clínica.

#### **- *Fabricación.***

En el análisis actual se han eliminado los estudios de fase 1 y 2, centrándonos en los de fase 3 y 4 y se han añadido nuevas vacunas, como la COVID-19 Vaccine Janssen(©) (Janssen Biologics B.V.) y Nuvaxoivid(©) (Novavax CZ a.s).

#### **- *Eficacia y efectividad.***

Lo más destacado es la publicación de estudios de eficacia de las vacunas en niños y adolescentes con vacunas de ARN. Con la vacuna Comirnaty(©) (Pfizer-BioNTech), se ha publicado un ECA multinacional, con datos de seguimiento a 6 meses tras la segunda dosis que incluye participantes de 12 años o más <sup>51</sup>. La eficacia vacunal frente a COVID-19 sintomático es de 91,1% (IC 95: 88,8 a 93,0). Por otro lado, se publica un ECA fase 3 <sup>52</sup> con adolescentes de 12 a 15 años, donde se obtuvo una efectividad vacunal observada del 100% (IC 95: 75,3 a 100) en la prevención de COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio. También se publican resultados de esta misma vacuna en un ECA fase 1-2-3 en niños de 5 a 11 años <sup>53</sup>, con eficacia vacunal del 90,7% (IC 95: 67,4 a 98,3) y en donde no hubo casos de COVID-19 grave ni SIM-PedS.

En junio de 2021 se publica un ECA de fase 2/3 <sup>54</sup>, con adolescentes de 12 a 17 años que reciben dos dosis de la vacuna Spikevax(©) (Moderna Biotech Spain SL) separadas 28 días y adolescentes con placebo. Obtienen una eficacia vacunal del 93,3% (IC 95: 47,9 a 99,9) tras

14 días de la segunda dosis para casos sintomáticos y del 39,2% (IC 95: -24,7 a 69,7) para casos asintomáticos.

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

**- *Inmunogenicidad.***

Se han añadido nuevas evidencias sobre la duración de la inmunidad, que en la primera edición apenas existían.

**- *Efectos adversos.***

Se han añadido nuevas evidencias, como los tromboembolismos arterial y venoso y las mio/pericarditis.

**- *Pauta de vacunación.***

Se han actualizado las pautas de vacunación de la vacuna del mismo fabricante, así como las pautas mixtas.

### **Resumen de la actualización**

En esta actualización se han introducido modificaciones especialmente en las áreas de investigación de vacunas frente al SARS-CoV-2. Respecto al conjunto del conocimiento alcanzado a lo largo del primer año de pandemia, las publicaciones durante el segundo año añaden nuevos datos, sin que en muchas de las áreas se produzcan modificaciones sustanciales.

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

Se recomienda la revisión completa de la segunda versión de la guía “COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia”, un documento de 386 páginas, con un importante resumen de la calidad de la evidencia y recomendaciones en sus distintos apartados (epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento, prevención y vacunas) <sup>55</sup>.

### **Anexo 1. Miembros del grupo de trabajo grupo de trabajo de pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap que han participado en este documento**

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.

Garazi Fraile Astorga. Centro de salud Portillo. Valladolid

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 Perdikiadis 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.

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 Dr. Balmis. Alicante.

Rafael Martín Massot. 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

## Bibliografía

1. Ochoa Sangrador C, Pérez-Moneo Agapito B, Fernández Rodríguez MM. COVID-19 en Pediatría: investigación, publicaciones y evidencia. *Evid Pediatr.* 2021;17:14.
2. Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia. COVI-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia. *GuíaSalud*, marzo 2021 [en línea] [fecha de consulta: 13 abril 2022] Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2021/04/gpc\\_610\\_covid\\_pediatria\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2021/04/gpc_610_covid_pediatria_compl.pdf)
3. González Rodríguez P, Pérez-Moneo Agapito B, Albi Rodríguez MS, Aizpurua Galdeano P, Aparicio Rodrigo M, en representación del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap. COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia. *An Ped (Barc).* 2021; 95: 207.e1-207.e13
4. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [en línea] 2021 [fecha de consulta 25 febrero 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/table>
5. 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 [en línea]. 2020 [fecha de consulta 21 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threatassessment-brief-rapid-increase-sars-cov-2-variant-united-kingdom>
6. Center for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. Science Brief: Omicron (B.1.1.529) Variant [en línea]. CDC. 2021 [fecha de consulta 18 enero 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicronvariant.html#print>
7. Brandal L T, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al .Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro*

Surveill. 2021;26(50):pii=2101147. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147>

8. United Kingdom Health Security Agency. Risk assessment for SARS-CoV-2 variant: Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529). London: UK Health Security Agency. [en línea] [fecha de consulta 8 diciembre 2021]. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1038442/3\\_December-2021-risk-assessment-for-SARS\\_Omicron\\_VOC-21NOV01\\_B.1.1.529.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1038442/3_December-2021-risk-assessment-for-SARS_Omicron_VOC-21NOV01_B.1.1.529.pdf)
9. Morshed MM, Sarkar SK. Common factors of COVID-19 cases and deaths among the most affected 50 countries. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15:102247.
10. Allan-Blitz L-T, Goldbeck C, Hertlein F, Turner I, Klausner JD. Association of lower socioeconomic status and SARS-CoV-2 positivity in Los Angeles, California. *J Prev Med Public Health.* 2021;54:161–5.
11. HO KS, Narasimahan B, Sheehan J, Wu L, Fung JY. Controversy over smoking in COVID-19 – A real world experiential in New York city. *J Med Virol.* 2021; 93(4): 4537-4543
12. Musa OAH, Chivese T, Bansal D, Abdulmajeed J, Ameen O, Islam N, et al. Prevalence and determinants of symptomatic COVID-19 infection among children and adolescents in Qatar: a cross-sectional analysis of 11 445 individuals. *Epidemiol Infect.* 2021 Jul 2;149:e193.
13. Almuzaini Y, Alsohime F, Subaie S, Temsah M, Alsofayan Y, Alamri F, et al. Clinical profiles associated with SARS-CoV-2 infection and complications from coronavirus disease-2019 in children from a national registry in Saudi Arabia. *Ann Thorac Med.* 2021;16:280–6.
14. ISARIC Clinical Characterisation. COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: results from the ISARIC prospective multinational observational study. *Infection.* 2021;49:889–905.

15. Venn A, Schmidt J, Mullan P. Pediatric croup with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;43:287.e1-287.e3
16. Duque MP, Lucaccioni H, Costa C, Marques R, Antunes D, Hansen L, et al. COVID-19 symptoms: a case–control study, Portugal, March–April 2020. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e54.
17. Shi Q, Wang Z, Liu J, Wang X, Zhou Q, Li Q, et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;41:101155.
18. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA.* 2021;325:1074-1087.
19. Aguilera-Alonso D, Murias S, Martínez-de-Azagra Garde A, Soriano-Arandes, A, Pareja M, Otheo E, et al. Prevalence of thrombotic complications in children with SARS-CoV-2. *Arch Dis Child.* 2021;106:1129-1132.
20. Ray STJ, Abdel-Mannan O, Sa M, Fuller C, Wood GK, Pysden K, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5):631-641.
21. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Gamirova A, Shikhaleva A, Andreeva M, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2022;59:2101341.
22. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2021;5:e22–3.

23. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175:1.
24. Trobajo-Sanmartín C, Adelantado M, Navascués A, Guembe MJ, Rodrigo-Rincón I, Castilla J, et al. Self-collection of saliva specimens as a suitable alternative to nasopharyngeal swabs for the diagnosis of SARS-CoV-2 by RT-qPCR. *J Clin Med.* 2021;10:1-9.
25. Fougère Y, Schwob JM, Miauton A, Hoegger F, Opota O, Jatón K, et al. Performance of RTPCR on saliva specimens compared with nasopharyngeal swabs for the detection of SARS-CoV-2 in children: A prospective comparative clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:e300-4.
26. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3: CD01370517.
27. Hoschler K, Ijaz S, Andrews N, Ho S, Dicks S, Jegatheesan K, et al. SARS Antibody testing in children: development of oral fluid assays for IgG measurements. *Microbiol Spectr.* 10:e00786-21.
28. Islam N, Salameh J-P, Leeflang MM, Hooft L, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11:CD013639.
29. Li A, Slezak J, Maldonado AM, Concepcion J, Maier CV, Rieg G. SARS-CoV-2 positivity and mask utilization among health care workers. *JAMA Netw Open.* 2021 Jun 1;4(6):e2114325.
30. Abaluck J, Kwong LH, Styczynki A, Haque A, Kabir MA, Bates-Jefferys E, et al. Impact of community masking on COVID-19: A cluster-randomized trial in Bangladesh. *Science* 2022; 375(6577): eabi9069.

31. Musa SS, Bello UM, Zhao S, Abdullahi ZU, Lawan MA, He D. Vertical transmission of SARS-CoV-2: A systematic review of systematic reviews. *Viruses* 2021; 13: 1–20.
32. Shlomai NO, Kasirer Y, Strauss T, Smolkin T, Marom R, Shinwell ES, et al. Neonatal SARS-CoV-2 infections in breastfeeding mothers. *Pediatrics* 2021; 147: e2020010918.
33. Bäuerl C, Randazzo W, Sánchez G, Selma-Royo M, García Verdevio E, Martínez L, et al. SARS-CoV-2 RNA and antibody detection in breast milk from a prospective multicentre study in Spain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107:216-221.
34. Romero Ramírez DS, Lara Pérez MM, Carretero Pérez M, Suárez Hernández MI, Martín Pulido S, Pera Villacampa L, et al. SARS-CoV-2 antibodies in breast milk after vaccination. *Pediatrics* 2021; 148: e2021052286.
35. Villani A, Coltella L, Ranno S, Bianchi di Castelbianco F, Murru PM, Sonnino R, et al. School in Italy: a safe place for children and adolescents. *Ital J Pediatr* 2021; 47: 23.
36. Viner R, Waddington C, Mytton O, Booy R, Ladhani S, Panovska-Griffiths J, et al. Transmission of SARS-CoV-2 by children and young people in households and schools: A meta-analysis of population-based and contact-tracing studies. *J Infect.* 2022 Mar;84:361-382..
37. Walsh S, Chowdhury A, Braithwaite V, Russell S, Birch JM, Ward JL, et al. Do school closures and school reopenings affect community transmission of COVID-19? A systematic review of observational studies. *medRxiv* 2021; 11: e053371.
38. 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.e3.

39. Ten Velde G, Lubrecht J, Arayess L, Van Loo C, Marijn Hesselink |, Reijnders D, et al. Physical activity behaviour and screen time in Dutch children during the COVID-19 pandemic: Pre-, during-and post-school closures. *Pediatr Obes.* 2021; 16: e12779.
40. Cordeiro LP, Linhares EONN, Nogueira FGO, Moreira-Silva D, Medeiros-Lima DJM. Perspectives on glucocorticoid treatment for COVID-19: a systematic review. *Pharmacol Rep PR.* 73:728-35.
41. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, et al. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 100(20):e2571918.
42. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID19: A meta-analysis. *JAMA.* 326:499-518.
43. 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. *JAMA.* 2020; 324: 1–11.
44. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022;399:665-676.
45. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385:e81.
46. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med.* 2022;386:509-520.

47. 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.
48. 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. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39:e340-e346.
49. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children - Initial therapy and outcomes. *N Engl J Med.* 2021;385:23-34.
50. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N Engl J Med.* 385:11-22.
51. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med.* 2021;385:1761–73.
52. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385:239–50.
53. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med.* 2022;386:35-46.
54. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385:2241-2251.

55. COVID-19 en Pediatría. Valoración crítica de la evidencia. Febrero 2022. Disponible en AEPED <https://www.aeped.es/comite-pediatria-basada-en-evidencia/documentos/covid-19-en-pediatria-valoracion-critica-evidencia> y en AEPap <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-pediatria-basada-en-la-evidencia/biblioteca/covid-19-en-pediatria-valoracion-critica-de-la-evidencia>

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof