



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

“Efectos adversos derivados del tratamiento farmacológico fuera de
indicación en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2”

TESIS

Que presenta:

LE. Edgar David Rodríguez Ortega.

Para obtener el grado de Maestro en Ciencias en la especialidad de
Farmacología.

Directores de tesis:

Dr. Gilberto Castañeda Hernández

Dra. Patricia Clark Peralta

Esta tesis se realizó bajo la supervisión y la dirección del Dr. Gilberto Castañeda Hernández, profesor y coordinador académico del Departamento de Farmacología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, de la Dra. Patricia Clark, Integrante del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) nivel III, Directora de la Unidad Universitaria de Epidemiología Clínica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), y coordinadora del área de Epidemiología Clínica del programa de maestría y doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la UNAM y de la Dra. Liliana Vargas Neri, Candidata a Doctor y profesora de farmacovigilancia, Facultad de Química UNAM e investigadora en farmacovigilancia en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

AGRADECIMIENTOS

A CONACYT por darme la oportunidad de cumplir y alcanzar mis sueños.

A mis directores de tesis, el **Dr. Gilberto Castañeda Hernández** y la **Dra. Patricia Clark**, por permitirme ser parte de su grupo de trabajo que me ha permitido crecer de manera profesional, académica y personal. Gracias por su compromiso, sus consejos, comentarios, pero, sobre todo, gracias por creer en mí.

A la **Dra. Liliana Vargas Neri** por su paciencia y por apoyarme en este trabajo desde su inicio y de igual manera, por creer en mí.

A mi comité tutorial, la **Dra. María del Carmen García García** y la **Dra. Liliana Favari Perozzi**, por su amabilidad en ser partícipe en este trabajo y por sus valiosos comentarios.

A mi familia; **Claudia, Christian y Emilio**, por motivarme e impulsarme a ser mejor papá y esposo y conseguir todo lo que me proponga porque siempre confían y creen en mí. Los amo.

A mis padres, **Patricia y Nicolás**, por darme las bases de educación y cuidados para lograr mis sueños y siempre decirme “tu puedes con eso y más”. Los amo.

A mis hermanos por apoyarme en todo momento y darme consejos para ser mejor persona. Los amo.

Gracias a mis **abuelos** y a mi tía **Josefina** por cuidarme y siempre estar en mi corazón.

Gracias a todos.

Contenido

Resumen	7
SUMMARY	8
Marco teórico	9
Etiología.....	9
Transmisión.....	11
Fisiopatología.....	13
Manifestaciones clínicas de covid-19 en adultos	15
SARS-CoV-2 en Pediatría.....	17
Manifestaciones clínicas en pediatría.....	18
Manejo farmacológico.....	22
Antiinflamatorios.....	32
Tocilizumab	32
Corticoides sistémicos	34
Inmunoglobulinas intravenosas.....	36
Anticoagulación	36
Utilización de fármacos antivirales y antimicrobianos en niños con SARS-CoV-2.	37
Planteamiento del problema	41
Justificación.....	43
Pregunta de investigación	44
Objetivos	45
Objetivo general	45
Objetivos específicos	45
Metodología	46
Tipo de investigación.....	46
Diseño	46
Periodo de estudio	46
Lugar del estudio	46
Procedimiento	46
Material	48
Operacionalización de las variables.....	50
Recolección de la información	51

Consideraciones éticas	51
Análisis estadístico	52
Resultados	53
Discusión	68
Referencias bibliográficas.	73

Índice de tablas

<i>TABLA 1. Síntomas asociados con la infección respiratoria por SARS-CoV-2 en pediatría.</i>	20
<i>TABLA 2. Evidencia de reacciones adversas.</i>	24
<i>TABLA 3. Posología pediátrica de oseltamivir.</i>	37
<i>TABLA 4. Pruebas de normalidad</i>	53
<i>TABLA 5. Características demográficas.</i>	55
<i>TABLA 6. Medicamentos prescritos.</i>	56
<i>TABLA 7. Antibióticos.</i>	54
<i>TABLA 8. antifúngicos.</i>	55
<i>TABLA 9. AINES.</i>	55
<i>TABLA 10. Corticoides</i>	56
<i>TABLA 11. Anticoagulantes.</i>	57
<i>TABLA 12. Inmunoglobulinas.</i>	57
<i>TABLA 13. Inmunomoduladores.</i>	57
<i>TABLA 14. Antivirales.</i>	57
<i>TABLA 15. Sospecha de reacción adversa a medicamentos.</i>	58
<i>Tabla 16. Tabla cruzada</i>	59

Índice de figuras

<i>Figura 1. Síntomas</i>	51
<i>Figura 2. Pacientes con dímero D y fibrinógeno elevados</i>	51
<i>Figura 3. Ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátrica</i>	52
<i>Figura 4. Desarrollo de PMIS-TS</i>	52
<i>Figura 5. Motivo de alta</i>	52
<i>Figura 6. Aislamiento bacteriano</i>	58
<i>Figura 7. Tratamiento antimicrobiano</i>	5
<i>Figura 8. Tratamiento farmacológico más utilizado</i>	55
<i>Figura 9. Antibiótico más utilizado</i>	57

Resumen

Covid-19 ha sido una de las enfermedades más importantes en la historia de la humanidad en cuestión de propagación y letalidad. La fisiopatología y diagnóstico se identificaron oportunamente, sin embargo, el tratamiento farmacológico aún sigue siendo un enigma ya que, hasta el día de hoy, no se tiene un tratamiento franco contra el SARS-CoV-2. Debido a la ausencia de datos de eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico, el uso fuera de etiqueta de fármacos en pediatría siempre ha conllevado un riesgo para los pacientes. El uso de medicamentos no autorizados o fuera de etiqueta o también llamados “off label”, son medicamentos que están autorizados para un tratamiento concreto y se emplean para otras patologías diferentes. Las poblaciones vulnerables como la pediátrica han creado una preocupación ya que tienen una probabilidad más amplia en contraer la infección y desencadenar una enfermedad complicada y grave, derivado de las variantes descubiertas desde inicios de la pandemia. Es por ello que la vigilancia en cuestión del tratamiento farmacológico es importante para este estudio y así, poder identificar y describir efectos adversos derivados del tratamiento que se ha usado fuera de indicación en los pacientes pediátricos y analizar las causas de las probables reacciones adversas. Para tal fin, se revisaron expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 para así identificar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos administrados para contrarrestar las manifestaciones clínicas de la infección por el virus y verificar la causalidad de los efectos adversos con los medicamentos a través del algoritmo de Naranjo.

A partir del análisis con el algoritmo de Naranjo, el presente estudio observó 18 sospechas de reacción adversa a medicamentos de 197 expedientes analizados. Esto nos sugiere que todo el tratamiento farmacológico utilizado en la estancia hospitalaria del paciente pediátrico al momento de la infección con SARS-CoV-2 no coadyuvó a generar complicaciones graves aludiendo a que el paciente presentaba una historia fisiopatológica concomitante y que esto causara un desenlace negativo o fatal.

SUMMARY

Covid-19 has been one of the most important diseases in the history of humanity in terms of spread and lethality. The pathophysiology and diagnosis were identified in a timely manner, however, the pharmacological treatment still remains an enigma since, to date, there is no Frank treatment against SARS-CoV-2.

Due to the lack of data on the efficacy and safety of pharmacological treatment, the off label use of drugs in pediatrics has always carried a risk for patients.

The use of unauthorized or off label medicines or also called "off label", are medicines that are authorized for a specific treatment and are used for other different pathologies. Vulnerable populations such as pediatrics have created concern since they have a greater probability of contracting the infection and triggering a complicated and serious disease, derived from the variants discovered since the beginning of the pandemic.

That is why the monitoring of pharmacological treatment is important for this study and thus, to be able to identify and describe adverse effects derived from treatment that has been used off label in pediatric patients and analyze the causes of probable adverse reactions. For this purpose, clinical records of patients hospitalized with SARS-CoV-2 were reviewed in order to identify suspected adverse reactions to the drugs administered to counteract the clinical manifestations of the virus infection and to verify the causality of the adverse effects with medications through the Naranjo algorithm.

Based on the analysis with the Naranjo algorithm, the present study observed 18 suspected adverse drug reactions from 197 records analyzed. This suggests that all the pharmacological treatment used during the hospital stay of the pediatric patient at the time of infection with SARS-CoV-2 did not contribute to generating serious complications, alluding to the fact that the patient had a concomitant pathophysiological history and that this caused a negative outcome.

Marco teórico

En diciembre de 2019, se produjo un grupo de casos de neumonía atípica, causada por un coronavirus β recientemente identificado en Wuhan, China. Este coronavirus, fue nombrado inicialmente como el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) el 12 de enero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS nombró oficialmente la enfermedad como enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) y el Grupo de Estudio de Coronavirus (CSG, por sus siglas en inglés) del Comité Internacional propuso nombrar el nuevo coronavirus como SARS-CoV-2, ambos publicados el 11 de febrero de 2020. Científicos chinos aislaron un SARS-CoV-2 de un paciente el 7 de enero de 2020 y salió la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 (1). Al 1 de marzo de 2020, se habían confirmado un total de 79,968 casos de COVID-19 en China continental, incluidas 2873 muertes (2). Siete meses después, al 22 de octubre de 2020, se registraron un total de 41.1 millones de casos de COVID-19 y 1.13 millones de muertes alrededor del mundo, propagándose de manera rápida y eficaz teniendo más impacto en Europa y América (2). El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró COVID-19 una pandemia.

Etiología

COVID-19, por sus siglas en inglés, es una enfermedad infecciosa que afecta al sistema respiratorio causado por SARSCoV-2. El SARS-CoV-2 es un coronavirus β , que es un virus de ARN de sentido positivo no segmentado envuelto (subgénero *sarbecovirus*, subfamilia *Orthocoronavirinae*) (3). Los coronavirus (CoV) se dividen en cuatro géneros, incluidos α - / β - / γ - / δ -CoV. La α - y β -CoV pueden infectar a los mamíferos, mientras que el γ - y δ -CoV tienden a infectar a las aves. Previamente, se han identificado seis CoV como virus susceptibles al ser humano, entre los que se encuentran los α -CoVs HCoV-229E y HCoV-NL63, y los β -CoVs HCoV-HKU1 y HCoV-OC43 de baja patogenicidad, que provocan síntomas respiratorios leves, similares a un resfriado común, respectivamente. Los otros dos β -CoV conocidos, el SARS-CoV y el MERS-CoV provocan infecciones respiratorias graves y potencialmente mortales (4). Se encontró que la secuencia del genoma del

SARS-CoV-2 es 96,2% idéntica a un murciélago CoV RaTG13, mientras que comparte un 79,5% de identidad con el SARS-CoV. Según los resultados de la secuenciación del genoma del virus y el análisis evolutivo, se sospecha que el murciélago es el hospedero natural de origen del virus, y el SARS-CoV-2 podría transmitirse de los murciélagos a través de hospederos intermedios desconocidos para infectar a los humanos. Ahora está claro que el SARS-CoV-2 usa la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés), el mismo receptor que el SARS-CoV, para infectar a los seres humanos (1).

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo envueltos con un diámetro de 60–140 nanómetros. Estos virus se caracterizan por proyecciones de proteína en forma de espiga en la superficie, como una corona (El latín para corona es "coronam", de ahí el nombre "coronavirus") que da apariencia bajo el microscopio electrónico, tiene una estrategia de replicación única debido a la presencia de una estructura que le permiten actuar como un ARNm para la traducción de las poliproteínas replicasa. El SARS-CoV-2 tiene una fuerte afinidad para unirse a los receptores de células humanas, lo que lo diferencia de otros coronavirus.

Los virus cambian constantemente a través de la mutación. Cuando un virus tiene una o más mutaciones nuevas, se denomina una variante del virus original. Actualmente, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades identificaron como preocupantes dos variantes del virus (SARS-CoV-2) que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (1).

La variante Alfa, la primera detectada a finales del 2019 y principios del 2020, es una variante de coronavirus de rápida propagación. Desde que se detectó por primera vez en el Reino Unido a fines del año pasado, la variante B.1.1.7, también llamada Alfa, ha dado la vuelta al mundo para convertirse en pocos meses en la forma dominante de SARS-CoV-2 en el 2020. La capacidad de Alfa para superar las variantes que circulaban anteriormente podría provenir de mutaciones en su proteína de punta que le permiten ingresar a las células de manera más eficiente (1).

Delta (B.1.617.2). Esta variante es casi dos veces más contagiosa que las variantes anteriores y puede causar una enfermedad más grave. Fue la variante dominante el año 2021.

Ómicron (B.1.1.529). Esta variante se propaga con mayor facilidad que el virus original de la COVID-19 y la variante delta. Sin embargo, parece que la ómicron causa una forma menos grave de la enfermedad.

Transmisión

Todas las edades son susceptibles. La infección se transmite a través de gotas grandes generadas durante la tos y los estornudos por pacientes sintomáticos, pero también puede ocurrir en personas asintomáticas y antes de la aparición de los síntomas.

Los estudios han demostrado cargas virales más altas en la cavidad nasal en comparación con la garganta, sin diferencias en la carga viral entre personas sintomáticas y asintomáticas(2). Los pacientes pueden ser infecciosos mientras duren los síntomas e incluso durante la recuperación clínica.

Las infecciones respiratorias se pueden transmitir a través de gotículas respiratorias, que tienen un diámetro de 5 a 10 micrómetros (μm), y también a través de núcleos goticulares, cuyos diámetros son inferiores a 5 μm (2). De acuerdo con los datos disponibles, el virus de COVID-19 se transmite principalmente entre personas a través del contacto y de gotículas respiratorias (4). En un análisis realizado en China que incluyó a 75 465 casos de COVID-19 no se notificó transmisión aérea (4).

El contagio a través de gotículas se produce por contacto cercano (a menos de un metro) de una persona con síntomas respiratorios (por ejemplo, tos o estornudos), debido al riesgo de que las mucosas (boca y nariz) o la conjuntiva (ojos) se expongan a gotículas respiratorias que pueden ser infecciosas. Además, se puede producir transmisión por gotículas a través de fómites en el entorno inmediato de una persona infectada, por consiguiente, el virus de COVID-19 se puede contraer

por contacto directo con una persona infectada y, de forma indirecta, por contacto con superficies que se encuentren en su entorno inmediato o con objetos que haya utilizado (por ejemplo, un estetoscopio o un termómetro) (2), pero es destruido en poco tiempo por desinfectantes comunes como hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno, etc.(5).

La transmisión por gotículas es distinta de la transmisión aérea, pues esta última tiene lugar a través de núcleos goticulares que contienen microbios. Los núcleos goticulares, que tienen un diámetro inferior a 5 µm, pueden permanecer en el aire durante periodos prolongados y llegar a personas que se encuentren a más de un metro de distancia.

La transmisión aérea del virus de COVID-19 podría ser posible en circunstancias y lugares específicos en que se efectúan procedimientos o se administran tratamientos que pueden generar aerosoles (por ejemplo, intubación endotraqueal, broncoscopía, aspiración abierta, administración de un fármaco por nebulización, ventilación manual antes de la intubación, giro del paciente a decúbito prono, desconexión del paciente de un ventilador, ventilación no invasiva con presión positiva, traqueostomía y reanimación cardiopulmonar) (2).

Se han presentado algunas pruebas de que el virus de COVID-19 puede producir infección intestinal y estar presente en las heces. Sin embargo, solo un estudio ha cultivado este virus a partir de una sola muestra de heces y, hasta la fecha, no se ha notificado transmisión fecal-oral (6). Sin embargo, el estudio de Ka Shing Cheung manifiesta que en un análisis de los datos de la cohorte de pacientes con COVID-19 de Hong Kong y un metaanálisis de los hallazgos de las publicaciones, encontraron que el 17,6% de los pacientes con COVID-19 tenían síntomas gastrointestinales y se detectaron ARN del virus en muestras de heces de 48,1% de los pacientes, incluso en heces recolectadas después de que las muestras respiratorias tuvieran resultados negativos (7). También se plantea la hipótesis de la contaminación del suministro de agua. Según la información actual, no se ha descrito la transmisión transplacentaria de la mujer embarazada al feto (2). Sin

embargo, se describe la enfermedad neonatal debida a la transmisión postnatal. El período de incubación varía de 2 a 14 días [mediana 5 días] (2).

Se estima que la tasa básica de reproducción de casos (BCR) oscila entre 2 y 6,47 en varios estudios de modelado. En comparación, el BCR del SARS fue 2 y 1.3 para la gripe pandémica H1N1 en 2009 (7).

Fisiopatología

El reconocimiento y la unión del receptor en las células huésped es el primer paso de la infección viral, seguida de la fusión con la membrana celular. Se razona que las células epiteliales pulmonares son el objetivo principal del virus. Por lo tanto, se ha informado que la transmisión de persona a persona del SARS-CoV ocurre por el dominio de unión al receptor de la proteína de pico del SARS-CoV que se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (8).

Es importante destacar que la secuencia del dominio de unión al receptor de la proteína de la espiga del SARS-CoV-2 es similar al del SARS-CoV. Esto sugiere que la entrada a las células huésped es más probable a través del receptor ACE2 (8).

El virus o virión del SARS-CoV-2 contiene cuatro proteínas diferentes (envoltura, proteína de espiga, membrana y nucleósido) y una cadena de ARN. La proteína de pico ayuda a establecer contacto con las células humanas y tiene una región que reconoce los receptores ACE2 en las células humanas, especialmente en las respiratorias. Como el virión se une a la proteína ACE2, otra proteína, la proteasa 2 de la serina de la transmembrana (TMPRSS2, por sus siglas en ingles), en la pared celular exterior, ayuda a abrir la proteína de punta y escinde la membrana, permitiendo la entrada del virión. A continuación, el virión libera su cadena de ARN, que se traduce en proteína y forma más cadenas de ARN. Durante el desarrollo celular, una hebra del virión entra en los cuerpos de Golgi y los nuevos viriones en evolución salen de la célula donde están presentes las proteínas de la membrana y la envoltura. Una partícula de virión tiene la capacidad de hacer varios cientos de

viriones nuevos de esta manera, cada uno de los cuales es capaz de infectar nuevas células (8)

La patogenia del SARS-CoV-2 que conduce a enfermedades respiratorias agudas trastornos y síntomas similares a la neumonía parece ser particularmente complejo y es responsable de iniciar una reacción inmune excesiva en el huésped. El efecto citopático y la tormenta de citocinas están relacionados con el estado clínico de los pacientes con COVID-19. Los niveles de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, incluida la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral y las proteínas inflamatorias de los macrófagos están elevados y desempeñan un papel importante en la inmunopatología de pacientes con COVID-19. Durante el período de la infección, las citocinas se expresan en las células epiteliales del pulmón, los leucocitos y las células dendríticas mediante la activación de los receptores de reconocimiento de patrones (incluidos los receptores tipo Toll TLR3, TLR7 y TLR8), gen I inducible por ácido retinoico y la familia de receptores tipo NOD miembros. Además, el daño tisular directo inducido por el virus y el efecto sinérgico de las citocinas provocan un daño tisular extenso y múltiples disfunciones de órganos. Una abundancia de proteína ACE2 en las células epiteliales alveolares del pulmón y los enterocitos del intestino delgado ayudan a explicar las vías de infección y las manifestaciones de la enfermedad. IL6 activa leucocitos, promueve la diferenciación de linfocitos B y altera la replicación celular. IL-6 también estimula la producción de proteínas de fase aguda, y juega un papel en la termorregulación y respuesta antiinflamatoria. Además, la deficiencia del anticuerpo monoclonal IL-6 y antiIL-6R conduce a la persistencia de Infección similar a la influenza. Además, los linfocitos carecen de receptores ACE2 y comprometen a los linfocitos T (8).

Manifestaciones clínicas de covid-19 en adultos

Los síntomas más frecuentes de COVID-19 son fiebre, tos seca y cansancio. Otros síntomas menos frecuentes que afectan a algunos pacientes son artralgias, congestión nasal, cefalea, conjuntivitis, orofaríngica, diarrea, anosmia, ageusia y erupciones cutáneas o cambios de color en los dedos de las manos o los pies. Estos síntomas suelen ser leves y comienzan gradualmente. Algunas de las personas infectadas solo presentan síntomas leves (9), sin embargo, algunos pacientes desarrollan rápidamente Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) e insuficiencia orgánica múltiple. El examen clínico revela una reducción periférica del recuento de linfocitos y linfocitopenia (debido a la reducción de CD4 Linfocitos T y T CD8). Es importante destacar que ACE2 regula la presión arterial y un ataque de SARS-CoV-2 sobre los receptores ACE2 en las células endoteliales produce coagulación, hipotensión, lesión cardíaca, disfunción renal e infecciones secundarias

La mayoría de las personas (alrededor del 80%) se recuperan de la enfermedad sin necesidad de tratamiento hospitalario. Alrededor de 1 de cada 5 personas que contraen COVID-19 acaba presentando un cuadro grave y experimenta dificultades para respirar. Las personas mayores y las que padecen afecciones médicas previas como hipertensión arterial, problemas cardíacos o pulmonares, diabetes o cáncer tienen más probabilidades de presentar cuadros graves. Sin embargo, cualquier persona puede contraer la COVID-19 y caer gravemente enferma (2).

El tratamiento farmacológico que va dirigido a la población dependerá de la gravedad de los síntomas que se presenten. En la actualidad no existe manejo medicamentoso específico para erradicar el virus, sin embargo, se utilizan fármacos ya conocidos para minimizar la sintomatología que se desarrolla al enfermar de COVID-19 en adultos.

En México, La Secretaría de Salud creó una guía de recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-COV-2, agente causal de COVID-19, en donde hace referencia que, para el caso de pacientes ambulatorios, no se recomienda

prescribir tratamiento alguno, excepto analgésicos no esteroideos como el paracetamol, para el control de los síntomas correspondientes (10).

Actualmente, no existe tratamiento para las expresiones clínicas graves y críticas de COVID-19 que el soporte respiratorio y hemodinámico. Uno de los medicamentos descritos es la dexametasona, que se recomienda bajo estricto seguimiento de control de infecciones y farmacovigilancia, y siempre de acuerdo con los criterios descritos en el estudio original. Los pacientes hospitalizados por infección confirmada por SARS-CoV-2 o con sospecha clínica de COVID-19, que requieran de oxigenación suplementaria o estén en ventilación mecánica, en dosis de 6 mg una vez al día durante 10 días. No se deberá prescribir dexametasona a pacientes ambulatorios o aquellos que no requieran de oxigenación suplementaria.

Otro de los fármacos es el uso de anticoagulantes que, todos los pacientes hospitalizados deben recibir trombo profilaxis. El uso de Enoxaparina (o bien otras heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada) se debe ajustar de acuerdo con el peso: Menos de 80 Kg: 40 mg subcutánea cada 24 horas o Más de 80 kg: 60 mg vía de administración subcutánea, cada 24hs o Más de 100kg: 40mg cada 12 horas.

La cloroquina en pacientes con COVID-19 en China mostró eficacia significativa en comparación con el grupo control, la recomendación es utilizarla en pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19 a una dosis de 500 mg vía oral, dos veces al día por 10 días (10). Sin embargo, a nuestros días, la cloroquina no es un medicamento utilizado, autorizado ni recomendado por parte de la organización mundial de la salud ya que los estudios realizados fueron de baja calidad y no hubo ninguna efectividad al utilizarlo.

SARS-CoV-2 en Pediatría

En pediatría, el panorama ha sido muy parecido que en la población adulta ya que no se cuenta con información exacta que habilite todas las posibilidades para un tratamiento eficaz.

Los casos pediátricos representan una porción muy pequeña del total de casos de COVID-19 (2).

Datos reportados por el Centro Europeo para la Prevención de Enfermedades y Control (ECDC) en agosto de 2021, mostró que solo el 3.7% de los sujetos infectados eran menores de 10 años, mientras que el 4.5% estaba en el grupo de edad de 10 a 19 años (11)

Datos reportados por los Centros de Enfermedades de Estados Unidos Prevención y Control (US CDC, por sus siglas en inglés) en agosto del 2021 mostró que 3.8% (235 000) de 42 millones de casos de COVID-19 fueron de población menor de 18 años. De estos 235 000 casos pediátricos, el 5.7% fueron hospitalizados y solo 0,6% ingresaron en UCI. Estos datos destacan los porcentajes sustancialmente más bajos de infecciones en niños que en adultos (11).

A diferencia de los adultos, el riesgo de muerte por COVID-19 es muy bajo en la población pediátrica. Las muertes de niños son excepcionales. En febrero del 2020, datos del Centro de China para la Prevención de Enfermedades y Control (CCDC) mostró una tasa de letalidad del 0% en pacientes más jóvenes de 10 años y del 0,2% (una muerte) en pacientes de 10 a 19 años(2). El 8 de abril de 2020, el CCDC notificó 6 muertes pediátricas en todo el mundo (11). Sin embargo, a lo largo de los meses de evolución de la pandemia, la población pediátrica en el mundo ha sido afectada por este virus. Hasta el 8 de agosto del 2021, en México, los últimos reportes actualizados reflejan que se han acumulado 60 mil 928 casos de COVID-19 en niñas, niños y adolescentes de acuerdo con datos de la Secretaría de Salud.

En la primera semana de agosto del 2021 se registró un aumento del 2.7% de contagios en el grupo de 0 a 5 años, de 3.1% en el grupo de 6 a 11 años y de 3.1% en el grupo de 12 a 17 años.

En lo que respecta a defunciones, hasta el 8 de agosto del 2021 en México se registraron 613 lamentables defunciones en niños, niñas y adolescentes positivos a SARS-CoV-2, la mayoría en niños de 0 a 5 años. En el grupo de 0 a 5 años se registraron 336 casos, en el de 12 a 17 años 188 y en el 6 a 11 años 89 casos (9).

Manifestaciones clínicas en pediatría

En los niños, la infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que ocurren después de 1 a 14 días de incubación (mediana de 5 a 6 días) (12). Según el estudio realizado por Dong et al (12), 2143 niños (<34,1% de ellos casos confirmados microbiológicamente), el 50,9% presentaba una condición clínica leve y el 38,8% tenía una enfermedad moderada. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron principalmente atribuibles a una infección del tracto respiratorio superior y a una neumonía leve. Los pacientes graves y críticos fueron el 5,2% y el 0,6% del grupo, respectivamente, en su mayoría bebés. Los niños asintomáticos fueron 4,4%(12).

Lu y col. informaron los síntomas más frecuentes entre 171 niños afectados por el SARS-CoV-. Durante la hospitalización, se documentó una saturación de oxígeno <92% en 2,3% de los niños (12). La neumonía, cuando estaba presente fue generalmente leve y caracterizado por tos, disnea y taquipnea. Los pacientes pediátricos con neumonía también pudieron haber desarrollado cianosis central [o SpO₂ <90%], dificultad respiratoria grave (aleteo nasal y retracciones pronunciadas del pecho), incapacidad para alimentarse, letargo y disminución del nivel de conciencia o convulsiones. SDRA, sepsis y choque séptico en los niños fue poco común (12).

La historia natural y las manifestaciones clínicas de COVID-19 son diferentes en adultos. Datos recientes de otros países europeos mostraron que el 32% de los casos confirmados en adultos fueron hospitalizados y el 2,4% requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos (11).

El primer niño con un caso grave de COVID-19 se informó en China. El niño era un niño de 1 año y 1 mes que provenía de un área epidémica y no tenía antecedentes claros de contacto familiar. El comienzo de los síntomas clínicos fueron diarrea y vómitos, que rápidamente progresó a síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis, shock, e insuficiencia renal aguda. Durante la hospitalización se realizó la detección tres veces, pero solo la tercera tuvo un resultado positivo. Además, cabe señalar que su familia miembros no tenían ningún síntoma clínico, por lo que se debe considerar la transmisión asintomática (13).

Por lo tanto, aunque la mayoría de los niños tienen síntomas clínicos leves síntomas y un buen pronóstico, no debe pasarse por alto que estos niños pueden desarrollar una enfermedad grave, especialmente aquellos que tienen manifestaciones atípicas, enfermedades básicas, uso prolongado de inmunosupresores y niños inmunocomprometidos (13).

En una revisión sistemática se hallaron que los síntomas de COVID-19 parecen ser menos graves en los niños que en adultos.(14) Un estudio de Dong et al. examinó 2143 niños que estaban identificados a través de pruebas de laboratorio por una combinación de manifestaciones clínicas y antecedentes de exposición. De estos, el 34,1% tenía enfermedad confirmada por laboratorio, mientras que el resto tenía sospecha clínica de enfermedad (14)

Sus síntomas eran típicos de las infecciones respiratorias agudas e incluían fiebre, tos, dolor de garganta, estornudos, mialgia y fatiga. varios niños tenían dificultad respiratoria como se muestra en la tabla 1. Otro estudio de un hospital pediátrico en Wuhan, niños que probablemente se superponía con el estudio de Dong et al, donde revisó 171 niños con enfermedad confirmada y presentaron síntomas más detallados. Los síntomas más comunes fueron tos (48,5%), eritema faríngeo (46,2%) y fiebre de al menos en promedio de 37,5 ° C (41,5%). Los autores informaron que el 32,1% de los niños registraron fiebre superior a 38 ° C y que la mayoría de estos tenían 38.1 °C-39 °C (14).

Tabla 1. Síntomas asociados con la infección respiratoria por SARS-CoV-2 en pediatría.

Infección no complicada.	Fiebre, tos, oro/farinalgia, congestión nasal, malestar general, cefalea, mialgias, artralgias. No existen signos de deshidratación, sepsis o dificultad respiratoria.
Infección leve de vías bajas.	Tos, dificultad respiratoria con polipnea sin signos de neumonía grave. Con saturación de oxígeno más del 92%. Pueden o no tener fiebre.
Infección grave de vías bajas	Tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes: cianosis central o saturación de oxígeno <92%, dificultad respiratoria grave (por ejemplo, quejido, retracción torácica muy intensa), incapacidad o dificultad para alimentación, letargo o pérdida de conocimiento o convulsiones. Pueden presentarse otros signos como: retracciones torácicas, polipnea. El diagnóstico es clínico; las imágenes de tórax pueden excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).

Otros síntomas fueron diarrea (8,8%), fatiga (7,6%), rinorrea (7,6%) y vómitos (6,4%). Cuatro de 171 niños (2,3%) tenían bajas saturaciones de oxígeno de menos del 92%. se debe notar que algunas publicaciones de COVID-19 han definido una baja saturación de oxígeno. como por debajo del 93% o 94%. Una proporción sustancial de niños demostró taquipnea (28,7%) y taquicardia (42,1%) al ingreso hospitalario.(14)

En nuestro país, la Secretaria de Salud ha notificado que los signos de alarma más graves a identificar en la población menor de 18 años son taquipnea, tiraje intercostal, retracción esternal, cianosis, fiebre, disfagia y somnolencia. (9)

También los síntomas relacionados a SARS-CoV-2, en su forma grave, se han asociado al Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C, por sus siglas en inglés) también referido como Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado

temporalmente a SARS-CoV-2 (PMIS-TS) y a la enfermedad de Kawasaki ya que es un proceso de respuesta inflamatoria mediado por el sistema inmune en donde se presentan síntomas específicos como: conjuntivitis, exantema cutáneo (erupciones uniformes en la piel), enrojecimiento en palmas y plantas, Inflamación de ganglios, lengua aframbuesada y grietas en los labios, entre otros.(9)

La OMS define a esta nueva entidad con el nombre de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM/MIS) en niños y adolescentes con COVID-19. Esta definición primaria de caso aplica para niños y adolescentes de cero a 19 años de edad que cumplan con los criterios de fiebre mayor de 3 días, y dos de los siguientes:

- Conjuntivitis bilateral no supurativa o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
- Hipotensión arterial o choque.
- Hallazgos de disfunción miocárdica, pericárdica, valvular o anomalías coronarias (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o aumento de troponina/NT-pro-BNP).
- Evidencia de coagulopatía (por TP, TPT, elevación de dímeros D o fibrinógeno elevado).
- Manifestaciones gastrointestinales agudas (diarrea, vómitos o dolor abdominal).
- Elevación de marcadores de inflamación como velocidad de eritrosedimentación (VSG), proteína C-reactiva (PCR), o procalcitonina.
- Ausencia de otra causa de inflamación como sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
- Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva), o contacto probable con pacientes con COVID-19.

La primera publicación de casos pediátricos de SIM fue de Inglaterra, el 6 de mayo de 2020. En este reporte, 13 los autores describen un aumento de casos en un lapso de 10 días a mediados de abril con las denominaciones de choque hiperinflamatorio, Kawasaki atípico, síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki (EK) y síndrome de choque tóxico. A diferencia de la mayoría de los niños con EK, todos ellos eran mayores de cinco años, excepto un niño de cuatro años. Estos pacientes tuvieron predominio de síntomas gastrointestinales, todos progresaron a choque caliente vasopléjico refractario a volumen y requirieron de soporte inotrópico. Entre otros hallazgos, en la ecocardiografía, un paciente presentó dilatación coronaria importante y otro, hiperrefringencia pericoronaria. Todos fueron tratados con inmunoglobulinas intravenosas (GGIV) y antimicrobianos, y siete de los ocho egresaron de la UCIP entre el día cuatro y seis. Un paciente de 14 años falleció debido a arritmia, choque refractario y accidente cerebrovascular. El SARS-CoV-2 fue confirmado en dos pacientes y en otros cuatro hubo contacto con familiares positivos (15).

Dada la severidad de las complicaciones en la historia natural de la enfermedad descrito en los estudios mencionados, el tratamiento farmacológico debe ser ampliamente descrito y analizado para poder disminuir la sintomatología que el virus desarrolla en los pacientes pediátricos con alguna comorbilidad grave y así, desencadene PMIS-TS.

Manejo farmacológico

Debido a la ausencia de datos de eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico, el uso fuera de etiqueta de fármacos en pediatría siempre ha conllevado un riesgo para los pacientes. El uso de medicamentos no autorizados o fuera de etiqueta son medicamentos que están autorizados para un tratamiento concreto y se emplean para otras patologías diferentes. El uso “off label” se puede dar cuando se modifica la indicación, la población o la pauta posológica. Este empleo está avalado solamente por pruebas empíricas y no por estudios clínicos (15).

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el SARS-CoV-2 en niños con sospecha o confirmación de COVID-19. Los tratamientos con medicamentos en investigación deberían ser administrados solo en el contexto de ensayos clínicos aprobados o en el marco del uso de medicamentos en situaciones especiales, con estricta monitorización clínica. Sin embargo, con los conocimientos actuales, se pueden hacer ciertas recomendaciones de tratamiento que se detallan en este documento.

En la siguiente tabla de evidencia, se hace constar por diversos autores a nivel internacional y nacional derivado de la emergencia sanitaria por el virus SARS-CoV-2 el tratamiento recomendado para la población pediátrica, sin embargo, su uso está indicado para las posibles complicaciones que se pudieran presentar a lo largo de la enfermedad ya sean leves o graves.

TABLA 2. Evidencia de reacciones adversas.

AUTOR	TITULO	TIPO DE POBLACION	TIPO DE ESTUDIO	MEDICAMENTOS	EFECTOS ADVERSOS	CONCLUSIONES	LIMITACIONES
Carmen Dolores De Luca, et al. (2020).	Covid-19 en niños: Una breve descripción general después de tres meses de experiencia	Pediátrica	Revisión sistemática	Se informa del tratamiento empírico con lopinavir/ritonavir, interferón (IFN) I nebulizado. Antipiréticos	NO MENCIONA	COVID-19 muestra un curso clínico más suave en niños que en Adultos. Un porcentaje significativamente menor de niños desarrolla una enfermedad grave o crítica y la muerte es excepcional.	Más investigaciones son necesarias para evaluar el impacto de la infección por SARS-CoV-2 sobre los niños y notificar los medicamentos utilizados, así como los efectos adversos que provocan en la población pediátrica.

<p>Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann (2020)</p>	<p>COVID reference eng 2021.6</p>	<p>Pediátrica</p>	<p>Revisión Sistemática</p>	<p>1. Remdesivir Dosis de carga de 5 mg / kg vía Intravenosa (IV), luego 2,5 mg /kg IV durante 9 días</p> <p>2. Anakinra. Tratamiento modulador. La dosis es de 2-4 mg / kg SC al día mientras persista la hiperinflamación</p> <p>.3.Prednison, La dosis en niños es de 0,5 a 1 mg / kg IV.</p>	<p>Remdesivir: Este medicamento rara vez se ha utilizado en niños, por lo que se debe tener mucho cuidado.</p> <p>Reacciones Adversas (RA), no menciona.</p> <p>Anakinra: Puede ser una opción, ya que la IL-1 parece jugar un papel en la activación endotelial. RA, infecciones bacterianas u oportunistas</p>	<p>Hasta el momento no hay datos de ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, actualmente no hay evidencia de alta calidad disponible para apoyar el uso de ningún medicamento para tratar COVID-19.</p>	<p>No menciona dosificación de algunos medicamentos y no menciona en la mayoría de los medicamentos utilizados las reacciones adversas que llegaron a presentarse.</p>
---	-------------------------------------	-------------------	-----------------------------	--	--	--	--

					graves, miocarditis mortal, desregulación inmunitaria, neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías, nefritis, dermatitis, encefalitis psoriasis, vitíligo, neutropenia Prednisona. RA, no menciona		
Montaño- Luna VE et al. (2020).	Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19	Pediátrica	Revisión sistemática	1. Fosfato de cloroquina a dosis de 500 mg vía oral cada 12	Vigilando el desarrollo de anemia, trombocitopenia o leucopenia,	Considerando que, desde el punto de vista ético, los ensayos clínicos en niños deben realizarse después de comprobar la eficacia y	Ningún fármaco mencionado se realizó en tratamiento pediátrico, solo

				<p>horas por 10 días.</p> <p>2. Tocilizumab Sin dosis.</p> <p>3. Azitromicina. Sin dosis.</p>	<p>las alteraciones electrolíticas, falla hepática o renal, las alteraciones de agudeza visual o del estado de alerta.</p> <p>Tocilizumab. RA, no menciona.</p> <p>Azitromicina. RA, no menciona.</p>	<p>seguridad con estudios en adultos llevados a cabo con rigor científico, y dado que actualmente no se cuenta con datos contundentes (sobre todo porque no hay grupo control en la mayor parte de los estudios), en este momento no sería adecuado recomendar un tratamiento específico en niños.</p>	<p>se hacen mención como tratamiento auxiliar a complicaciones severas.</p>
<p>Petra Zimmermann, et al.</p>	<p>Infecciones por coronavirus en niños incluyendo COVID-19 Una visión general de la</p>	<p>Pediátrico.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Interferón alfa y beta Ribavirina Corticoesteroides Cloroquina</p>	<p>Anemia hemolítica o disfunción hepática Necrosis avascular, osteoporosis,</p>	<p>Las infecciones por coronavirus suelen ser de síntomas menos graves en niños. No se tiene un tratamiento específico para covid-19 sin embargo se utilizan medicamentos que</p>	<p>No se registran dosis ni tiempo de tratamientos para así, poder observar algún efecto adverso derivado de la</p>

	epidemiología, características clínicas, diagnóstico, tratamiento y Opciones de Prevención en Niños.				nueva aparición de diabetes. No menciona EA de cloroquina.	interfieren en la sintomatología.	ministración de medicamentos.
Robert A. Schwartz, et al. (2021).	Acromicina y covid-19. Uso temprano y oportuno ante los primeros signos de esta infección en adultos y niños. Enfoque digno de consideración	Adultos Pediátricos	Revisión sistemática	Azitromicina 10 mg / kg el primer día y 5 mg / kg durante los siguientes cuatro días.	Diarrea Nausea Cefalea	Se están explorando varios agentes terapéuticos a nivel mundial contra la infección por COVID19. Existen Resultados alentadores anecdóticos de experiencias clínicas favorables con azitromicina solo al principio del curso de una infección por COVID-19.	No se muestran gráficos en los cuales pudieran verse los resultados que refieren.
Tezer Hasan, Bedir Demirdag	Enfermedad del nuevo coronavirus	Pediátrica	Revisión sistemática	Oxigenoterapia Hidroxicloroquina o cloroquina. 3-5 mg / kg / día (dosis	(OXG)Aerosolización	Los trabajadores de la salud están llevando a cabo un esfuerzo considerable para encontrar nuevas	Algunos medicamentos mencionados en la revisión no

Tugba. (2020).	(COVID-19) en niños			máxima 400 mg) cada 12 horas por 5 días Interferon-a2b (100.000–200.000 UI / kg para casos leves y 200.000 a 400.000 UI / kg para casos graves, dos veces al día durante 5-7 días). Tocilizumab	(HDC)Arritmias cardíacas, incluida la prolongación del intervalo QT. (INF) NO MENCIONA (TZMB) NO MENCIONA	modalidades de tratamiento. Según los datos presentados en esta revisión, esta pandemia parece tener menos riesgo para los niños que adultos. En casos graves, los medicamentos antivirales y antibióticos también pueden ser utilizados, pero debe tenerse en cuenta que ninguno de estos están probados para pacientes pediátricos y no están aprobados.	notifican la dosis y efectos que estos pudieran causar en pacientes pediátricos.
Elisabetta Venturini, et al. (2020).	Tratamiento de niños con COVID-19: documento de posición de la Sociedad Italiana de	Pediátrica	Revisión sistemática	Lopinavir/ritonavir > 12 meses - 18 años: si <15 kg: 12.3 mg / kg dos veces al día; si > 15 kg: 10 / 2.5 mg / kg dos veces al día.	La coadministración de remdesivir y cloroquina o hidroxiclороqui	En conclusión, este documento de posición resume la tratamientos sugeridos en niños infectados por COVID-19	No menciona efectos adversos de medicamentos en población pediátrica

	enfermedad infecciosa pediátrica.			Hidroxiclороquina 6 mg / kg (máximo: 400 mg / dosis) dos veces al día 1, seguido de 3 mg / kg (máximo: 200 mg /dosis) dos veces al día durante un máximo de 5 días.	na, puede resultar en una reducción de la actividad antiviral del remdesivir. Hidroxiclороquina tiene un riesgo de prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular.	basado en una revisión de la literatura actual realizada por el Comité Científico de la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Dado que la mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 en niños tienen un curso benigno, El tratamiento, aparte de la terapia de apoyo, debe reservarse para aquellos con casos más graves.	descritos en la revisión.
Dyah K. y Arya M. (2020).	Descripción general del manejo de niños con COVID-19.	pediátrica	Revisión sistemática	Interferon-alpha (IFN-α) 100.000 y 200.000 UI / kg, 5-7 días. Ribavirin IV a 10 mg / kg 2 a 3 veces al día.	No menciona.	Tratamientos específicos siguen siendo inconclusos y discutibles, aunque efectivamente disminuyen los signos y síntomas. Las terapias se utilizarán solo cuando los	No menciona efectos adversos de medicamentos en población pediátrica descritos en la revisión.

				Corticoides no recomendado.		beneficios superen los riesgos o en casos de curso clínico severo ya que sabemos que los niños con COVID-19 tienen síntomas relativamente menos tasa de mortalidad.	
Elvia Rivera Figueroa, et al. (2021).	Síndrome hiperinflamatorio en un niño con COVID-19 tratado con éxito con Inmunoglobulina intravenosa y Tocilizumab.	Pediátrico	Caso clínico	Tocilizumab Inmunoglobulina intravenosa Tratamiento inmunomodulador	NO MENCIONA	El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y Tocilizumab tuvieron efectos positivos para contrarrestar el síndrome hiperinflamatorio y evitar mayores complicaciones en el individuo pediátrico. Se requiere de más investigaciones para que no sea tx empírico.	No se registra por cuanto tiempo se le ministró el tx, así como algún efecto adverso al infundir la inmunoglobulina intravenosa o el Tocilizumab.

Antiinflamatorios

Hay una gran controversia sobre la extensión del uso de antipiréticos en niños. Sin embargo, en un niño con COVID-19 que está clínicamente afectado por fiebre de alto grado, el paracetamol o ibuprofeno pueden ser útiles. No hay ninguna restricción a pesar de las advertencias iniciales de la OMS sobre el uso de ibuprofeno, no hay evidencia de que el uso de paracetamol o ibuprofeno sea perjudicial en la infección por COVID-19 en niños (5).

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de interleucina-6 (IL-6). La IL-6 es una citocina proinflamatoria involucrada en la activación de células T, así como en la inducción de la secreción de inmunoglobulina, iniciación de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática y precursor hematopoyético de la proliferación celular y estimulación de la diferenciación. La IL-6 se produce por varios tipos de células, como las células T y B, los monocitos y fibroblastos. Debido que el síndrome de liberación de citocinas puede ser un componente de la enfermedad grave en pacientes con COVID-19, y dado que el tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6 por unión competitiva a los receptores solubles y unidos a la membrana, se ha decidido evaluar su utilización como tratamiento coadyuvante. En una revisión retrospectiva de 21 pacientes adultos a quienes se administró tocilizumab, aparentemente hubo mejoría clínica, radiológica, incremento de linfocitos y disminución de los niveles de proteína C reactiva; sin embargo, el estudio no se comparó contra un grupo control y no se reportaron los efectos adversos (16).

Tocilizumab está en investigación y se ha planteado como posible tratamiento en pacientes pediátricos graves. No hay datos en menores de 2 años. Requiere determinación de IL-6 antes de la administración. Siempre que sea posible, debería ser empleado en el contexto de ensayos clínicos. Se planteará en pacientes graves, preferiblemente en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y con

elevación de IL-6 por encima de los valores de laboratorio de referencia (en general >35 pg/ml) y/o dímero D (>400 ng/ml o en progresivo aumento, siendo este uno de los datos más importantes para tener en cuenta). Las dosis empleadas en síndrome de liberación de citoquinas por Receptor de Antígeno Quimérico de células T (CAR-T cells, por sus siglas en inglés) son: si el peso del pediátrico es menor de 30 kg, se utilizarán 12 mg/kg/IV diluido en 50 ml de solución fisiológica cloruro de sodio al 0.9% y administrar en 1 hora. Si el peso del infante supera los 30 kg, entonces, se utilizarán 8 mg/kg/IV diluido hasta en 100 ml con solución fisiológica cloruro de sodio al 0.9% y administrar en 1 hora. Dosis máxima:800 mg por infusión.

Se empleará en dosis única. En situaciones excepcionales con una respuesta favorable se podría valorar una segunda infusión 12 horas después de la primera.

En el momento actual, se tiende a emplear la dosis de 8 mg/kg/IV, incluso si pesa menos de 30 kg, para evitar posibles reacciones de hipersensibilidad. Su uso se ha asociado a un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas (p.ej., *Aspergillus spp.*), por lo que requiere una vigilancia estrecha (17).

Corticoides sistémicos

La guía de manejo clínico de la OMS (2) señala que los corticoesteroides no deben ser utilizados en pacientes con COVID-19, a menos de que exista otra indicación para su uso. Sin embargo, se han utilizado con frecuencia en un intento para disminuir la inflamación responsable del daño pulmonar. Russell et al. (18) hacen una revisión de algunos estudios donde se registran los efectos del tratamiento con corticoesteroides en infecciones pulmonares graves. En general, en la mayoría no hay diferencia en la mortalidad entre el grupo de pacientes que reciben corticoesteroides comparados con los que no lo reciben, sin embargo, varios de los desenlaces apuntan a un efecto perjudicial. Estos efectos adversos son variados, unos directamente relacionados con la presencia del virus en el tracto respiratorio o en la sangre, y otros debido a las consecuencias de los fármacos en otros órganos y sistemas (diabetes secundaria, necrosis avascular, psicosis).

En respuesta a la revisión de Russell et al., un grupo de médicos chinos encabezados por Shang, consideran que, en la infección por coronavirus, la evidencia procede en su mayoría de estudios observacionales, y que no se puede concluir que causen mayor daño que beneficio, ya que solamente para SARS-CoV existen tres estudios que demostraron efectos adversos, pero hay al menos otros 25 estudios publicados que no reportan dichos efectos adversos. Señalan que en un estudio retrospectivo de 401 pacientes con SARS, se encontró una disminución de la mortalidad y días de hospitalización sin otras complicaciones (16).

Por su parte, el Consenso de Expertos de la Sociedad China de Tórax, estableció las siguientes recomendaciones sobre el uso de corticoesteroides: 1) el balance riesgo-beneficio debe ser evaluado cuidadosamente antes de utilizarlos, siempre buscando obtener el mayor beneficio; 2) deben ser utilizados con prudencia en pacientes con neumonía por SARS-CoV2 en estado crítico; 3) para pacientes con hipoxemia debida a una enfermedad subyacente, o que habitualmente utilicen corticoesteroides para una enfermedad crónica, se deberán utilizar con cautela; 4) si se utilizan, la dosis debe ser baja a moderada ($\leq 0.5-1$ mg/kg por día de metilprednisolona o su equivalente) y con una duración corta (≤ 7 días). Por todo lo

anterior, se recomienda no utilizarlos libremente y, si se opta por su administración, que sea a dosis bajas, por corto tiempo y vigilando los efectos secundarios (16).

No existen hasta el momento investigaciones de alta calidad que respalden o refuten el uso rutinario de glucocorticoides adyuvantes para el choque séptico pediátrico u otra disfunción orgánica asociada a sepsis. Actualmente, existe un ensayo clínico en desarrollo para examinar los riesgos potenciales y beneficios de la hidrocortisona adyuvante para el choque séptico refractario a líquidos y agentes vasoactivos-inotrópicos en niños. Se indica la prescripción de hidrocortisona en dosis de estrés, con o sin evaluación del eje suprarrenal solo en las situaciones en que se conozca que el niño que presenta choque séptico u otra sepsis asociada con disfunción orgánica, haya tenido una exposición aguda o crónica a corticosteroides, trastornos del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita u otras endocrinopatías relacionadas con corticosteroides (19).

No están recomendados de forma general. Se puede valorar en casos de SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico, fallo respiratorio agudo con necesidad de ventilación mecánica y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias (en este caso se realizará manejo habitual de los episodios de broncoespasmo). Adicionalmente, se podría valorar su uso en caso de pacientes con hipoxemia que presentan empeoramiento respiratorio progresivo de >5-7 días desde el inicio de los síntomas. La dosis empleada en los casos previos es metilprednisolona intravenosa (1-2 mg/kg/día) durante 3 a 5 días.

El papel de la dexametasona en niños y el momento de su administración están por dilucidar. Se podría utilizarse dexametasona 0,15 mg/kg cada 24 horas (máximo 6 mg/día) hasta un máximo de 10 días.

Inmunoglobulinas intravenosas

Se han empleado en casos graves pero su indicación y eficacia debe ser evaluada. Las dosis recomendadas son: 2 g por kg de peso en dosis única, 1 g/kg/día en 2 días, o 400 mg/kg/día por 5 días. Se debe valorar cuidadosamente por el riesgo de sobrecarga de volumen. Estarían especialmente indicadas en el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado al SARS-CoV-2.

Efectos adversos: relacionados con una alta velocidad inicial de infusión, 5-15% de los casos: fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos. Durante o hasta 1-2 días tras la infusión. Se sugiere seguir el ritmo de infusión indicado según cada uno de los preparados comercializados (20).

Anticoagulación

Hasta la fecha, hay pocos casos pediátricos con SARS-CoV-2 que hayan desarrollado complicaciones tromboembólicas, por lo que parece que el riesgo en niños es menor que el observado en adultos. Se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en caso de pacientes con factores de riesgo de trombosis (p.ej., enfermedad oncológica activa, antecedentes familiares o personales de eventos tromboembólicos, obesidad...), en pacientes con disfunción severa del ventrículo izquierdo ($FE < 30\%$) o en pacientes graves con imposibilidad de deambulación, especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes. En caso de enfermedad tromboembólica se sugiere cambiar a dosis de tratamiento, con ajuste de la dosis según los niveles de anti-Xa. En pacientes con profilaxis anticoagulante previa al ingreso, se debe considerar cambiar la dosis de tratamiento anticoagulante.(17)

Los efectos adversos de la enoxaparina son sangrado o moretones anormales, hematemesis, melena con aspecto de alquitrán, hematuria, cansancio excesivo, náusea, vómito, malestar en los brazos, los hombros, la mandíbula, el cuello o la espalda, hemoptisis, diaforesis, cefalea intensa y repentina, escalofríos, fiebre, erupción de la piel, sarpullido

La heparina puede causar osteoporosis (afección en la que los huesos se debilitan y tienden a fracturarse con facilidad), sobre todo en quienes usan este medicamento por largo tiempo.

Utilización de fármacos antivirales y antimicrobianos en niños con SARS-CoV-2.

Tabla 3. Posología pediátrica de oseltamivir.

	edad	dosis
OSELTAMIVIR	De 9 a 11 meses	3mg/kg/dosis VO c/12h
	Mayores a 1 año	<15 kg 30mg VO c/12h
		15.23 kg 45mg VO c/12h
		23-40 kg 60mg VO c/12h
		>40 kg 75mg VO c/12h

En tanto se tiene más información, el tratamiento de los pacientes no difiere del establecido para pacientes con neumonía grave. El uso inadecuado de antibióticos debe evitarse. Los casos serán individualizados de acuerdo con la condición subyacente, la presentación clínica y el origen de la infección (comunitaria u hospitalaria).

Si el paciente se presenta aún en temporada de circulación del virus influenza, se iniciará oseltamivir a las dosis habituales por cinco días, de acuerdo con el esquema descrito en el siguiente cuadro.

Por otro lado, en pacientes pediátricos con COVID-19, se estima que 20% presenta coinfección con *Mycoplasma pneumoniae*, y aunque este porcentaje no está aun claramente establecido, se ha utilizado tanto en esta población como en adultos, la combinación de un beta-lactámico como la ampicilina más un macrólido, si los pacientes provienen de su domicilio(19).

La procalcitonina es un indicador de infección bacteriana agregada. La proteína C reactiva se ha reportado incrementada en los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 y resulta de menor utilidad como biomarcador de infección bacteriana.

Se iniciará con el tratamiento recomendado para neumonía comunitaria (cefuroxima 150 mg/kg/día cada 8 horas por vía intravenosa) si hay leucocitosis, neutrofilia, y reactantes de fase aguda elevados. Si el paciente requiere de ingreso a cuidados intensivos, se indicará cefotaxima a 150 mg/kg/día cada 8 horas por vía intravenosa, más vancomicina 60 mg/kg/día cada 8 horas por vía intravenosa. El tratamiento estará dirigido a los microorganismos que causan con mayor frecuencia neumonía en niños: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* tipo b en niños no vacunados (16).

Hasta nuestros días no existe ningún medicamento que sea prescrito con claridad y con eficacia como tratamiento de COVID-19. La medicación fuera de indicación se ha convertido en un problema referente con la seguridad del paciente ya que al no conocer con exactitud un tratamiento farmacológico de primera línea, ponen en riesgo la salud o agravan más las condiciones fisiopatológicas que COVID-19 desencadena.

La seguridad del paciente es fundamental para prestar servicios sanitarios esenciales de calidad. De hecho, existe un claro consenso de que los servicios de salud de calidad en todo el mundo deben ser eficaces y seguros y estar centrados en las personas. Además, para que los beneficios de una atención sanitaria de calidad sean efectivos, los servicios de salud deben prestarse de manera oportuna, equitativa, integrada y eficiente. Además, la seguridad del paciente es una disciplina de la atención de la salud que surgió con la evolución de la complejidad de los sistemas de atención de la salud y el consiguiente aumento de los daños a los pacientes en los centros sanitarios. Su objetivo es prevenir y reducir los riesgos, errores y daños que sufren los pacientes durante la prestación de la asistencia sanitaria. Una piedra angular de la disciplina es la mejora continua basada en el aprendizaje a partir de los errores y eventos adversos (2).

Los eventos adversos son descritos por el centro de monitoreo Uppsala (21) como cualquier acontecimiento negativo o perjudicial que se produzca durante el tratamiento, que puede o no estar asociado con un medicamento.

Por su parte en México, la Norma Oficial Mexicana (NOM) 220-SSA1-2016, define a los eventos adversos como cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo (22).

La Organización Mundial de la Salud define "farmacovigilancia" como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Por otro lado, la Norma Oficial Mexicana (NOM) 220 -SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, establece que la farmacovigilancia comprende las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas (22).

Es por eso que la importancia de la farmacovigilancia radica en que es una garantía de seguridad para el uso correcto de los medicamentos. Además, evita los efectos adversos de los medicamentos en un paciente, permite a los prestadores de servicios de salud controlar el cumplimiento de su prescripción y ofrecer oportunidades de mejoras para que la medicina cumpla con su función y no existan complicaciones al efectuar el tratamiento.

Las actividades de la farmacovigilancia se dirigen a identificar, registrar y evaluar las reacciones adversas conocidas y desconocidas para determinar su incidencia y la frecuencia y tener una intervención oportuna y evitar complicaciones s que pongan en riesgo la vida del individuo.

Un buen servicio de gestión de la seguridad de medicamentos y de farmacovigilancia es un requisito para la detección precoz de los riesgos asociados a medicamentos y prevención de reacciones adversas a medicamentos. Además, es una ayuda a los profesionales sanitarios y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio/riesgo con una terapia segura y efectiva. La Farmacovigilancia

juega un papel importante en la toma de decisiones en la farmacoterapia, tanto a nivel individual, regional, nacional e internacional (24).

La Farmacovigilancia se ocupa de los efectos indeseados o RAM producidos por los medicamentos principalmente, aunque no exclusivamente, ya que sus incumbencias se han extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros (24).

Para la farmacovigilancia incluyen uso de medicamentos para las indicaciones que no han sido aprobadas y no hay adecuadas bases científicas, uso de medicamentos subestándares, notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas, evaluaciones de mortalidad relacionadas a los medicamentos, abuso y mal uso de medicamentos, e interacciones de medicamentos con otros químicos, medicinas, comidas y bebidas (24).

Planteamiento del problema

La enfermedad causada por el SARS-COV-2 ha sido poco conocida ya que en las unidades en donde se presta atención de salud ha resultado difícil poder asegurar un óptimo manejo de la enfermedad causando eventos adversos que aseveran la condición de los pacientes pediátricos. Los profesionales de la salud al prescribir medicamentos que están fuera de indicación en la enfermedad causada por el SARS-COV-2, aumentan los riesgos de que los efectos adversos se presenten en la población pediátrica y aunado a eso, cuando se presentan comorbilidades como cáncer, diabetes o enfermedades autoinmunes puede resultar fatal. Por lo que es de suma importancia la vigilancia en los pacientes pediátricos y así minimizar los riesgos que estos tratamientos ocasionen en la población.

Debido a la ausencia de ensayos clínicos dirigidos a la población pediátrica, datos de eficacia, y seguridad del tratamiento farmacológico, el uso *fuera de etiqueta* de fármacos en pediatría siempre ha conllevado un riesgo para los pacientes. Los fármacos empleados siguiendo las especificaciones marcadas por su ficha técnica, y establecidas en el momento inicial de su autorización de comercialización, tienen menos tendencia a producir efectos adversos que aquellos fármacos cuyo uso en niños no está autorizado, o bien está prescrito en condiciones diferentes a las marcadas por su ficha técnica. La propia Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lo revisó, concluyendo que el uso de fármacos no aprobados incrementa la incidencia y gravedad de las reacciones adversas a medicamentos (25).

La etapa de desarrollo pediátrica refleja situaciones en las que se manifiesta una construcción de la modernidad (¿) definida por atribuciones de ciertas características a un conjunto particularizado de la población, características condensadas en diferentes situaciones y en ciertos momentos científicos y normativos. También, la edad pediátrica nos refiere a la capacidad de explorar y experimentar casos en los que probablemente se forjen las características definitorias de estos individuos ya sea cultural, ideológicas o de entorno social que

deban garantizar buenas prácticas de salud en estos individuos para que su salud no se vea comprometida.

La enfermedad causada por el Coronavirus Sars-Cov-2, es uno de los problemas más importantes actuales a nivel mundial ya que hasta el primer trimestre del 2022, aun es considerada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia. Y que pone en desbalance los regímenes en cuestión de detección, diagnóstico y tratamiento en cualquier etapa de desarrollo que curse el individuo y que la diferenciación entre la edad pediátrica y la adulta en esta enfermedad es de suma preocupación para los profesionales de la salud y comunidad científica (9).

Uno de los temas importantes es la salud en esta etapa de desarrollo en donde se debe garantizar la oportuna participación de los prestadores de asistencia sanitaria y el área científica para que todos los seres que viven en esta transición puedan ejercer de las condiciones idóneas para salvaguardar su integridad física en la administración de medicamentos en donde se asegure eficacia, seguridad, calidad y la reducción de eventos adversos lo mejor posible y evitar riesgos que resulten contraproducentes. Al prescribir un medicamento fuera de indicación, es decir, que no sea el tratamiento específico para contrarrestar los efectos de la enfermedad, en este caso la de la COVID-19, se sabe que el balance beneficio/riesgo es incierto, esta decisión se basa en la información de eficacia y seguridad proveniente de los estudios efectuados hasta el momento de su autorización. Considerando que posterior a la utilización del producto, el perfil de seguridad puede cambiar con el uso en condiciones reales, el número de pacientes expuestos y el consumo a largo plazo, entre otras situaciones, la farmacovigilancia y la farmacoepidemiología son piezas fundamentales y de suma importancia para la obtención de información de forma sistemática y confiable en el ciclo de vida del medicamento al momento de administrar algún compuesto en la población pediátrica.

Justificación

En México, La Dirección General De Epidemiología, ha registrado hasta el 23 de enero de 2022 más de cuatro millones de personas confirmadas con COVID-19 y poco más de 303 mil decesos desde el primer registro de persona infectada en febrero de 2020 (26).

Hasta el 15 de abril del 2022, en México hay una acumulación de 66 mil 928 casos de COVID-19 en niñas, niños y adolescentes. Esto de acuerdo con datos de la Secretaría de Salud. En la primera semana de agosto del 2021 se registró un aumento del 2.7% de contagios en el grupo de 0 a 5 años, de 3.1% en el grupo de 6 a 11 años y de 3.1% en el grupo de 12 a 17 años. En el grupo de 0 a 5 años se registran 336 casos, en el de 12 a 17 años 188 y en el 6 a 11 años 89 casos (26).

En lo que respecta a defunciones, hasta el 8 de agosto del 2021, en México se registraron 613 lamentables defunciones en niños, niñas y adolescentes positivos a SARS-CoV-2, la mayoría en niños de 0 a 5 años.

Este aumento se debió a que la variante predominante en todo el mundo en el 2021 fue la variante delta del SARS-CoV-2, conocida como una variante agresiva y más contagiosa que, además, la falta de vacunación en la población pediátrica provocó este aumento.

En la actualidad, no existe alguna vacuna o medicamento que sea específico para erradicar al SARS-COV-2. A lo largo de los meses se han desarrollado y estudiado nuevas vacunas que están en ensayos clínicos y que por la premura de las circunstancias ha sido complicado el manejo con respecto al tratamiento de COVID-19. La mayoría de los registros que se tienen sobre los estudios han sido realizados sobre pacientes adultos, dejando más vulnerable a la población pediatría sobre los manejos de diagnóstico y tratamientos oportunos y eficaces sobre la patología en cuestión. Sin embargo, se han utilizado tratamientos fuera de indicación de la enfermedad causada por SARS-COV-2 para mitigar la sintomatología descrita en el

capítulo anterior sin registrar datos confiables sobre las reacciones adversas que los medicamentos pudieran ocasionar en pacientes pediátricos.

Con relación a lo anterior, la importancia del presente trabajo radica en la necesidad de describir e identificar oportunamente los riesgos que la terapia medicamentosa *fuera de indicación* en pacientes pediátricos se llegara a presentar. Los profesionales de la salud y la comunidad científica deben dilucidar los riesgos sobre tratamientos no conocidos para la naturalidad de una enfermedad, en este caso COVID-19. Cuando se utilizan tratamientos *fuera de indicación* en población vulnerable como la pediátrica, se deben tomar medidas estrictas en el análisis de administración de fármacos o vacunas y la oportuna identificación y caracterización de los posibles efectos adversos que pudieran aparecer y coadyuvar a la enfermedad para un deterioro importante sobre el estado físico del individuo pediátrico.

Pregunta de investigación

Para fines de la investigación se realizaron las siguientes preguntas:

1. ¿Cuáles son los efectos adversos derivados del uso de medicamentos *fuera de indicación* en pacientes pediátricos con Covid-19? y
2. ¿cómo se registran dichos efectos?

Objetivos

Objetivo general

Identificar y describir mediante la revisión de expedientes clínicos los efectos adversos derivados del tratamiento farmacológico *fuera de indicación* en pacientes pediátricos con SARS-COV-2.

Objetivos específicos

- Revisar expedientes clínicos de pacientes pediátricos confirmados con SARS-Cov-2.
- Describir las variables demográficas y diagnósticas de los pacientes pediátricos con SARS-Cov-2.
- Caracterizar el tratamiento farmacológico de los pacientes pediátricos con SARS-Cov-2.
- Caracterizar los efectos adversos que se registren en notas médicas y en registros clínicos de enfermería.
- Analizar y separar las notificaciones de efectos adversos derivados del tratamiento fuera de indicación en pacientes pediátricos con SARS-Cov-2.

Metodología

Tipo de investigación

Exploratoria con enfoque cualitativo ya que se requiere de la observación para realizar el registro de efectos adversos de los medicamentos fuera de indicación en pacientes con COVID-19 (27).

Diseño

Se trató de un estudio observacional, descriptivo, transversal basado en la revisión de expedientes.

Periodo de estudio

Comprendió los meses de enero 2021 a junio 2021.

Lugar del estudio

El estudio fue realizado en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

Procedimiento

Se llevó a cabo en 3 etapas: En la etapa número 1 se seleccionaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 y Síndrome Multisistémico Inflamatorio Pediátrico Asociado con SARS-COV-2 (PMIS-TS, por sus siglas en ingles) de 1 a 17 años, 11 meses, 29 días de edad cumplida que hayan ingresado y estado en observación hospitalaria. Comprendiendo el periodo de abril del 2020 a marzo del 2021. La confirmación del síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado con SARS-COV-2 (PMIS-TS, por sus siglas en inglés) fue aprobada por la realización de PCR para SARS-COV-2 positiva y el diagnóstico se validó por la historia clínica del médico adscrito o en su defecto del médico tratante, esto

mediante la revisión del expediente clínico dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

La etapa número 2 consistió en identificar el tratamiento farmacológico que al paciente se le administró en el periodo comprendido a la infección por el virus, así como el registro de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en las notas médicas y en los reportes clínicos de enfermería que estos ocasionaron al individuo pediátrico.

Finalmente se realizó la evaluación de los registros, describiendo la veracidad, confiabilidad y la oportuna identificación de los efectos adversos provocados por el tratamiento farmacológico fuera de indicación en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2, a través de un análisis metodológico utilizando los criterios de Bradford Hill y al algoritmo de Naranjo utilizado por la Organización Mundial de la Salud. Además, un análisis estadístico descriptivo e inferencial de acuerdo con las variables operacionales del estudio, así como la asociación y comparación de los probables efectos adversos que el tratamiento pudiera ocasionar en la población del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” con dicha patología. Esto mediante la utilización del formulario de notificación de casos presuntos de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en niños y adolescentes que coincide cronológicamente con la infección por SARS-CoV-2, descrito y creado por la Organización Mundial de la Salud. Se notificaron las sospechas de reacciones adversas al centro institucional de coordinación de farmacovigilancia con el apego normativo de la Secretaría de Salud en México.

Material

Para la obtención de los datos de los pacientes pediátricos identificados con COVID-19, se realizó la revisión de expedientes clínicos en específico a notas médicas y registros de enfermería respetando la seguridad de los datos como lo refiere la Norma Oficial Mexicana (NOM) 004-SSA3-2012. Asimismo, se utilizó el "Formulario de notificación de casos presuntos de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en niños y adolescentes que coincide cronológicamente con la COVID-19 (PMIS-TS)". Dicho formulario fue creado por la Organización Mundial de la Salud en el año 2020 (28).

Población y muestra

Se contempló como universo los pacientes pediátricos en observación en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez". La población se integró por pacientes confirmados mediante prueba de PCR a SARS-COV-2 positivo y la muestra fue de todos los pacientes atendidos confirmados con la prueba PCR a SARS-COV-2 positivo y con diagnóstico emitido por el médico adscrito o el médico tratante en nota médica de inmediato a la confirmación de SARS-CoV-2 positivo con más de 24 horas de hospitalización, en el área de urgencias o dentro del área correspondiente a aislamiento por COVID-19.

Criterios de selección del estudio

Los criterios de inclusión fueron:

- Individuos de cualquier género,
- Pacientes de 1 a 17 años, 11 meses, 29 días de edad cumplida,
- Pediátricos con diagnóstico emitido por el médico adscrito o el médico tratante de SARS-CoV-2 positivo una vez realizada la prueba de confirmación de PCR para SARS-COV-2 que fueron atendidos en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", en el área de urgencias o áreas correspondientes a aislamiento.

Los criterios de eliminación fueron los individuos a los que no se puedan obtener registros dentro del expediente clínico y personas que egresaron antes del cumplimiento de la duración del estudio a fin de identificar posibles efectos adversos.

Operacionalización de las variables

Tabla 4. Operacionalización de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Años de vida cumplidos que tengan los individuos al momento de inspeccionar los expedientes clínicos.	Cuantitativa, continua
Sexo	Es la condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino	Identificación del sexo por los registros en expedientes clínicos.	Cualitativa, nominal
Tratamiento farmacológico fuera de indicación	Medicamentos autorizados para tratamientos empleados en otras patologías. Para uso "off label" se modifica la indicación, población o pauta posológica.	Formulario de notificación de casos presuntos de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en niños y adolescentes que coincide cronológicamente con la COVID-19. OMS. 2020.	Cualitativa, nominal
Efectos adversos	Reacción nociva o no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis habitualmente utilizadas en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica.	Cualquier suceso de reacción no deseada o esperada a la ministración de fármacos registrados en el expediente clínico	Cualitativa, nominal.

Recolección de la información

Se solicitó la autorización de las autoridades y directivos correspondientes por medio de un oficio para la introspección de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos hospitalizados por diagnóstico del síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado con SARS-COV-2 (PMIS-TS, por sus siglas en inglés) así como el uso del formulario de notificación de casos presuntos de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en niños y adolescentes que coincide cronológicamente con la COVID-19 en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” que cumplan los criterios de selección.

Consideraciones éticas

Se garantizó la dignidad y el bienestar de los individuos en investigación conforme al derecho a la protección de la salud, establecido en el Artículo cuarto Constitucional.

Para fines de la investigación se tomaron artículos del “Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud”, los cuales sustentan los lineamientos legales vigentes en el territorio mexicano, así como la ética que se llevó en el estudio puesto que se trabajó con datos de usuarios que presentan síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado con SARS-COV-2 (PMIS-TS, por sus siglas en inglés) en el Hospital Infantil de México.

Análisis estadístico

Se describen las características demográficas y clínicas de la población incluida. Para las variables continuas y nominales se utilizó medias, desviación estándar y medianas de acuerdo con la distribución de los datos obtenidos. Para las variables discretas se reportó el número y los porcentajes correspondientes. Para cada uno de los eventos de interés se notificó la frecuencia en cada grupo definido por la investigación.

Para la estadística inferencial, las variables nominales se analizaron mediante test para muestras de asociación, según la distribución, a través de coeficiente phi y chi cuadrada mediante una tabla cruzada.

Para la probabilidad de causalidad de las sospechas de reacciones adversas se utilizó el algoritmo de Naranjo obteniendo el puntaje para definir o descartar la relación de la reacción adversa al medicamento sospechoso.

Resultados

Se revisaron 197 expedientes de 224 que confirmaron al menos un criterio de inclusión del estudio en donde a continuación se hace un resumen sobre datos demográficos, tratamiento farmacológico y sospechas de reacciones adversas.

Se realizaron pruebas de normalidad para variables continuas en donde se obtuvieron los siguientes datos utilizando como herramienta el programa Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) por sus ingles en inglés.

Tabla 4. Pruebas de normalidad

	Kolmogórov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EDAD	.108	197	.000	.913	197	.000
PESO KG	.122	197	.000	.905	197	.000
TALLA CM	.106	197	.000	.951	197	.000
DÍAS DE ESTANCIA	.258	197	.000	.583	197	.000

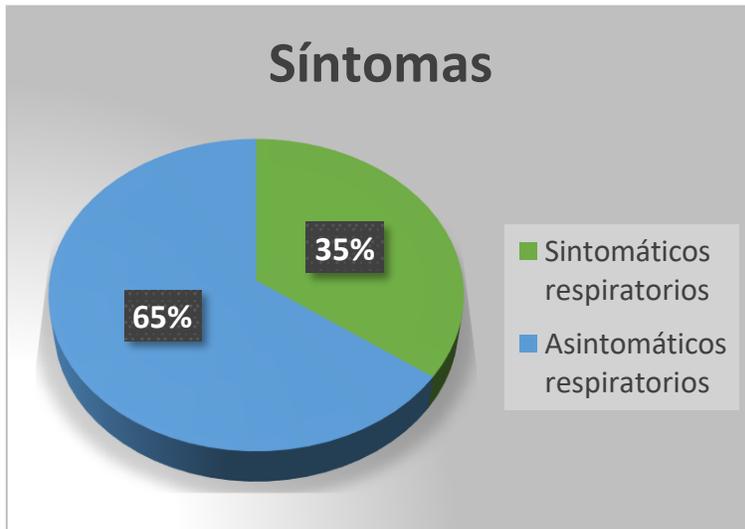
a. Corrección de significación de Lilliefors.

De acuerdo con la cantidad de datos analizados (n=197), se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Los datos obtenidos para edad, peso, talla y días de hospitalización dan una significancia menor al .005, por lo tanto, son datos que no cumplen los criterios de normalidad y se utilizaron pruebas no paramétricas [mediana y rango de intercuantiles (25-75)] de acuerdo con la prueba Kolmogórov-Smirnov.

En las siguientes tablas se muestran los datos demográficos, tratamiento farmacológico y sospecha de reacción adversa a medicamentos, así como el número de observaciones y el porcentaje correspondiente.

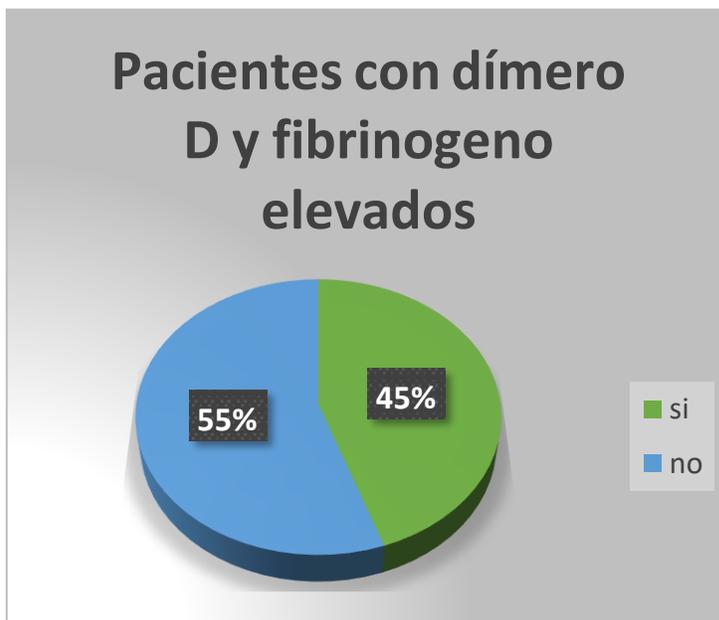
El 50 % de las edades de los pediátricos fue mayor a 8.8 años predominando el sexo masculino. Conforme a la sintomatología de los infantes, la mayoría han sido pacientes asintomáticos respiratorios, es decir, pacientes con sintomatología leve. Una de las enfermedades de base que impactan en la gravedad de los pacientes es la oncológica con el 21.9 % de los 197 pacientes.

Figura 1. Síntomas



Uno de los hallazgos sobresalientes del estudio fue que el 44.7% de los pacientes pediátricos tuvieron una elevación importante en los biomarcadores como fibrinógeno y dímero D.

Figura 2. Pacientes con dímero D y fibrinógeno elevados.



El ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos se registró con el 34.7 % de ellos y el 18% desarrolló el estadio más grave de la enfermedad en los pacientes pediátricos llamado Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado

temporalmente a SARS-CoV-2 (PMIS-TS), en donde el 97.1 % mejoraron la sintomatología y solo tres fueron los decesos provocados por SARS-CoV-2.

Figura 3. Ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

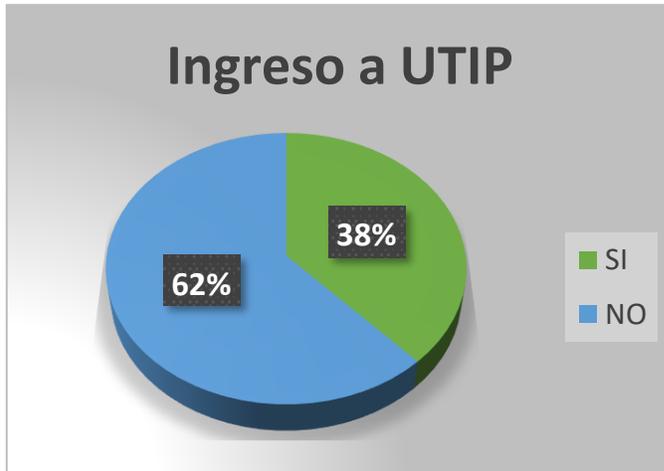


Figura 4. Desarrollo de PMIS-TS.

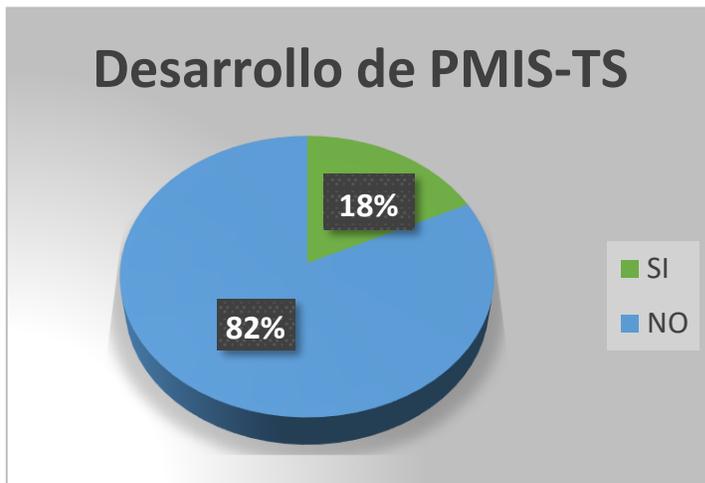


Figura 5. Motivo de alta.

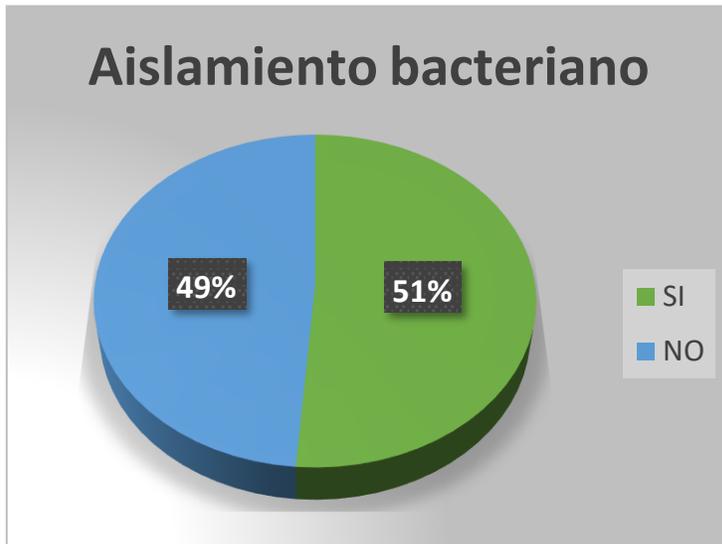


Tabla 5. Características demográficas.

Tabla 5. Características demográficas		n=197
Edad		8.8 (0.1-17.9)
	<i>Años cumplidos [mediana, RIQ (25-75)]¹</i>	
Peso		25.0 (0.6-120)
	<i>kg [mediana y rango de RIQ (25-75)]</i>	
Talla		126 (23-184)
	<i>cm *[mediana y rango de RIQ (25-75)]</i>	
Género		
	Masculino	106 (53.8)
IMC		
	<i>Peso normal</i>	148 (75.1)
	<i>Sobre peso</i>	32 (16.2)
	<i>Obesidad</i>	17 (8.7)
Alergias		
	<i>Si</i>	30 (15.2)
Enfermedad de base		
	<i>Oncológica</i>	45 (22.8)
	<i>Congénita</i>	17 (8.6)
	<i>Neurológica</i>	29 (14.7)
	<i>Metabólica-endocrina</i>	11 (5.6)
	<i>Cardiológica</i>	12 (6.1)
	<i>Respiratoria</i>	17 (8.6)
	<i>Hematológica</i>	9 (4.6)
	<i>Nefrológica</i>	34 (17.3)
	<i>Gastroenterológica</i>	23 (11.7)
Enfermedad viral asociada, diferente a SARS-CoV-2		
	<i>Si</i>	6 (3)
Días de estancia		14 (1-175)
	<i>Días de hospitalización [mediana, RIQ (25-75)]</i>	
Plan de tratamiento al egreso		
	<i>Tratamiento de base³</i>	79 (40.1)
	<i>Tratamiento de base + oxígeno complementario</i>	27 (13.7)
	<i>Tratamiento de base + tratamiento complementario</i>	65 (33)
	<i>Sin tratamiento domiciliario</i>	26 (13.2)
1 Inter cuartiles (25-75)]		
2 PMIS-TS. Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado temporalmente a SARS-CoV-2		
3 Tratamiento de enfermedad de base		

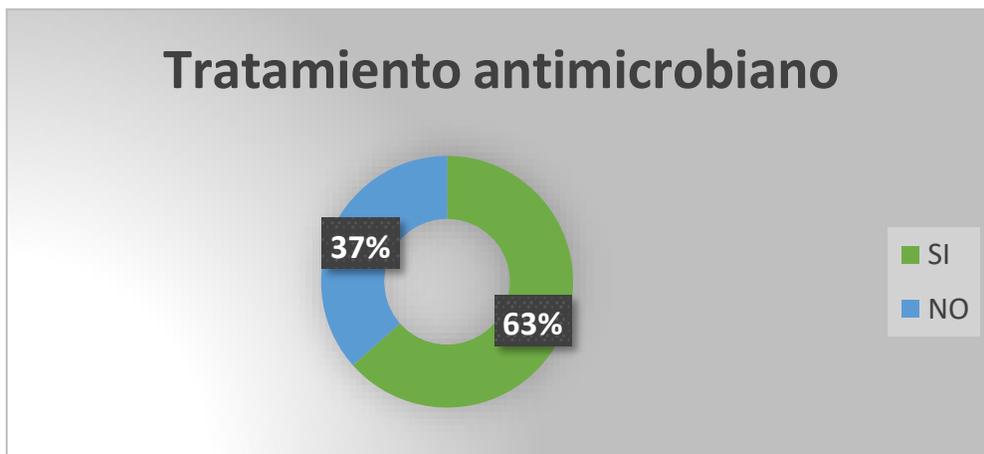
En el apartado de tratamiento farmacológico, en general, a todos los pacientes que recibieron algún tratamiento se les realizó un aislamiento bacteriano, esto con el fin de poder administrar el mejor fármaco posible a una probable coinfección bacteriana, en donde al de 51% se les realizó un antibiograma.

Figura 6. Aislamiento bacteriano.



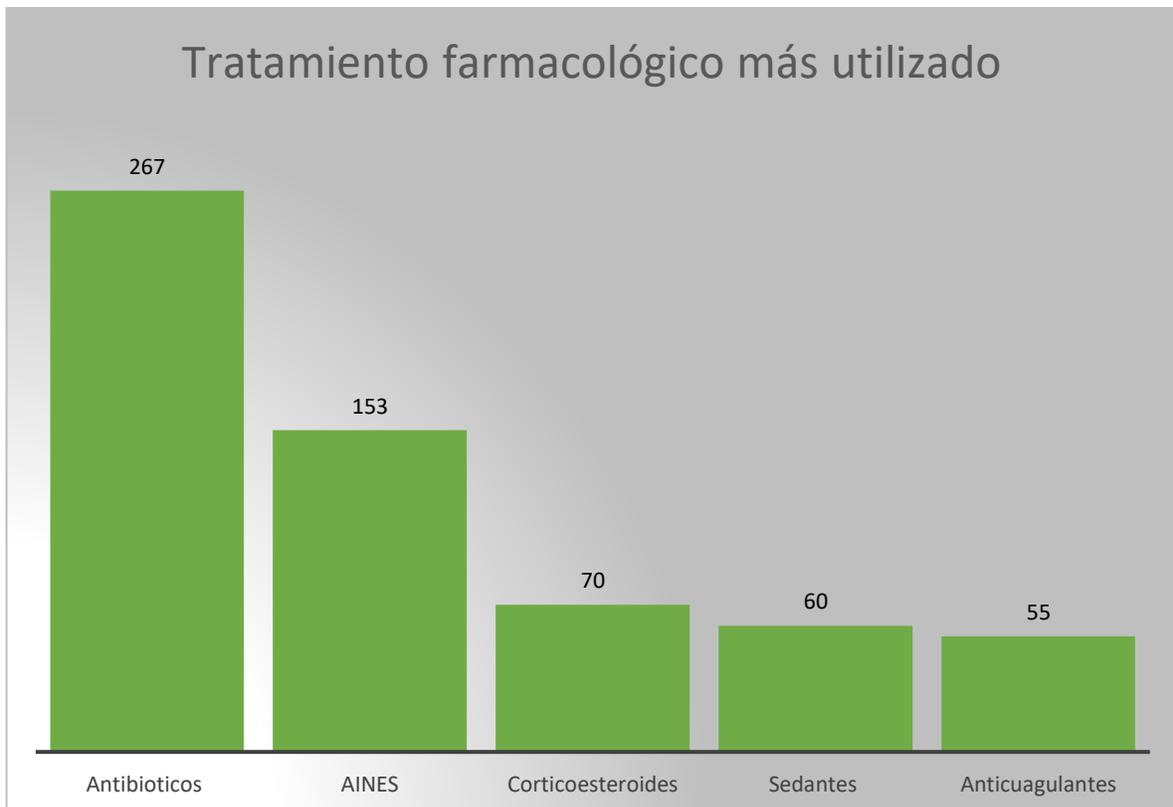
Uno de los medicamentos predominantes en el tratamiento de los pacientes pediátricos fue el uso de antibióticos en un 63% con respecto al régimen terapéutico indicado, en específico cefalosporinas de 4ta generación como cefepime y aminoglucósidos como amikacina.

Figura 7. Tratamiento antimicrobiano.



Se ha utilizado una variedad de fármacos que contrarrestan la sintomatología y las complicaciones que deriven de la evolución de la enfermedad en sinergia a la comorbilidad de los pacientes y del área de hospitalización en donde se encontraron.

Figura 8. Tratamiento farmacológico más utilizado.



Seguido de fármacos que se requirieron en terapia intensiva y por las comorbilidades de los pacientes pediátricos al momento de la infección por SARS-CoV-2

Tabla 6. Medicamentos prescritos.

Tabla 6. Medicamentos prescritos		<i>n=1021</i>
Fármaco		<i>n, (%)</i>
Aminas		36 (3.6)
Antifúngicos		18 (1.8)
Antivirales		15 (1.5)
Inmunosupresores		12 (1.2)
Inmunoglobulinas		11 (1.1)
Sedantes		60 (6)
Gástricos (IBP, antieméticos)		45 (4.5)
Cardiacos (IECAS, ARAS)		97 (9.7)
Vitaminas y minerales		53 (5.3)
Sistema nervioso central (anticonvulsivantes, ansiolíticos)		55 (5.5)
Antihistamínicos		14 (1.4)
Hormonales		15 (1.5)
Diuréticos		16 (1.6)
Inhibidores de la oxidasa xantina		13 (1.3)
Respiratorios (cafeína)		10 (0.9)
Estimulantes hematológicos		4 (0.4)
Antiparasitarios		2 (0.2)

Los antibióticos más utilizados en el esquema farmacológico coadyuvante a las coinfecciones surgidas al momento de la infección por SARS-CoV-2 fueron cefepime y amikacina, utilizadas como un doble esquema, seguido de meropenem y vancomicina utilizados en el momento que no hubo mejora con los antibióticos utilizados en primera respuesta a las coinfecciones.

Figura 9. Antibióticos más utilizados.

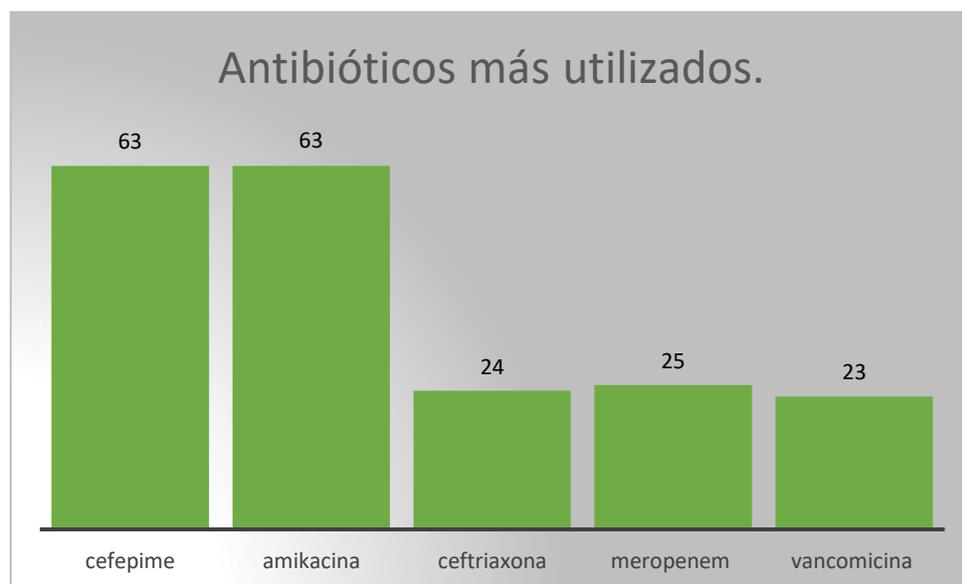


Tabla 7. Antibióticos

Tabla 7. Antibióticos		n=267	
Fármaco		n, (%)	Días de dosificación (mediana)
Cefuroxime		8 (2.9)	5
Cefalotina		5 (1.8)	7
Cefotaxima		3 (1.1)	5
Ceftazidima		1 (0.4)	3
Trimetoprima/sulfametoxazol		7 (2.6)	10
Piperacilina		2 (0.8)	6
Ampicilina		9 (3.4)	3
Eritromicina		1 (0.4)	2
Metronidazol		6 (2.2)	5
Claritromicina		3 (1.1)	5
Amoxicilina- acido clavulánico		2 (0.8)	5
Amoxicilina		1 (0.4)	4
Azitromicina		1 (0.4)	5
ciprofloxacino		1 (0.4)	13
Anfotericina		1 (0.4)	9

Uno de los antifúngicos más utilizados en coinfecciones al momento de la infección por SARS-CoV-2, en el tratamiento de los pediátricos fue el fluconazol en un 72.2% con 10 días como mediana.

Tabla 8. Antifúngicos.

Tabla 8. Antifúngicos		<i>n= 18</i>
Fármaco	<i>n, (%)</i>	<i>Días de dosificación (mediana)</i>
Voriconazol	2 (11.1)	11
Fluconazol	13 (72.2)	10
Anfotericina	2 (11.1)	5
Pozoconazol	1 (5.6)	34

El antiinflamatorio no esteroideo más utilizado y recomendado fue el paracetamol en un 79.1% de todos los AINES utilizados en el tratamiento para la infección del SARS-CoV-2, con 8 días como mediana. Esto con el fin de reducir la fiebre y los malestares generales producidos en los padecimientos leves y moderados en la estancia hospitalaria.

Tabla 9. AINES

Tabla 9. AINES		<i>n= 153</i>
Fármaco	<i>n, (%)</i>	<i>Días de dosificación (mediana)</i>
Paracetamol	121 (79.1)	8
Metamizol	16 (10.5)	10
Ketorolaco	5 (5.5)	4
Ibuprofeno	9 (5.9)	6

Los corticoesteroides fueron utilizados en la terapia intensiva pediátrica para controlar y minimizar los signos y síntomas derivados del Síndrome Multisistémico Pediátrico asociado temporalmente a SARS-CoV-2 (PMIS-TS). Los más utilizados fueron la dexametasona y la metilprednisolona en un 34.3% y 32.9%, respectivamente.

Tabla 10. Corticoesteroides

Tabla 10. Corticoesteroides		<i>n</i> = 70
Fármaco	<i>n</i> , (%)	Días de dosificación (mediana)
Metilprednisolona	23 (32.9)	10
Dexametasona	24 (34.3)	8
Hidrocortisona	7 (10)	6
Prednisona	14 (20)	6
Fluticasona	1 (1.4)	4
Prednisolona	1 (1.4)	8

Los anticoagulantes fueron empleados debido a que los parámetros de dímero D y fibrinógenos resultaron elevados, estos parámetros están fuertemente enlazados a la coagulación sanguínea siendo su uso para la profilaxis en cuestión de problemas de coagulación que desencadenan problemas circulatorios graves. El más utilizado fue enoxaparina en un 96.4% con 6 días de tratamiento como mediana.

Tabla 11. Anticoagulantes

Tabla 11. Anticoagulantes		<i>n</i> = 55
Fármaco	<i>n</i> , (%)	Días de dosificación (mediana)
Enoxaparina	53 (96.4)	6
Heparina	2 (3.6)	8

Otro de los medicamentos fuera de indicación empleados fue uso de inmunoglobulinas e inmunomoduladores. Estos fueron empleados al momento de que los corticoesteroides no tuvieron éxito a la respuesta esperada en relación a la mejora de síntomas asociados a PMIS-TS, la forma mas grave de la infección por SARS-CoV-2. Los más utilizados fueron la gammaglobulina.

Tabla 12. Inmunoglobulinas

Tabla 12. Inmunoglobulinas		n= 11
Fármaco	n, (%)	Días de dosificación (mediana)
Gammaglobulina	9 (81.8)	1
Ig iv híglobin 10%	2 (18.2)	2

Tabla 13. Inmunomoduladores.

Tabla 13. Inmunomoduladores		n= 12
Fármaco	n, (%)	Días de dosificación (mediana)
Tacrolimus	4 (33.3)	12
Tocilizumab	3 (25)	2
Rituximab	2 (16.6)	2
Micofenolato	2 (16.6)	8
Sirulimus	1 (8.5)	6

Los antivirales fueron empleados única y exclusivamente cuando el paciente pediátrico presentaba una coinfección de tipo viral que no correspondiera al virus SARS-CoV-2. El uso del antiviral empleado dependía del agente viral al cual el paciente estaba expuesto al momento de su estancia hospitalaria.

Tabla 14. Antivirales

Tabla 14. Antivirales		n= 15
Fármaco	n, (%)	Días de dosificación (media)
Oseltamivir	4 (26.6)	5
Aciclovir	5 (33.4)	6
Abacavir	1 (6.6)	3
Liponavir/Ritonavir	3 (20)	6
Lamivudina	2 (13.4)	8

Las sospechas de reacción adversa a medicamentos se notificaron en un 9.1% de los 197 expedientes clínicos revisados siendo el personal médico y de enfermería quien hizo estas notificaciones en sus respectivas notas de evolución y registros clínicos. La mayoría de las sospechas registradas fueron no graves, respondiendo

positivamente a los signos y síntomas causados por las reacciones adversas. En relación con el algoritmo de Naranjo que mide la probabilidad de causalidad de dichos efectos adversos, la mayoría, es decir, el 44.4% de las sospechas de reacción adversas fueron posibles y con el 16.7% fueron definitivas lo que significa que con base a todo el análisis de causalidad fueron contundentemente relacionadas con la administración del medicamento. *Tabla 15. Sospecha de reacción adversa a medicamento*

Para demostrar la causalidad de las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos empleados que están relacionados con el ingreso de los pacientes pediátricos a la unidad de cuidados intensivos se realizó una tabla cruzada con datos estadísticos de chi cuadrada obteniendo los siguientes resultados.

15. Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM).		<i>n</i> =197
Característica	Variable	<i>n</i> =18
SRAM	Si <i>n</i> , (%)	18 (9.1)
Medicamento sospechoso		
Profesional que reporta	Medico <i>n</i> , (%) Enfermería <i>n</i> , (%)	9 (50) 9 (50)
En donde se reporta	Nota de evolución <i>n</i> , (%) Nota de enfermería <i>n</i> , (%)	9 (50) 9 (50)
No grave	<i>n</i> , (%)	15 (83.3)
Signos y síntomas tolerables	<i>n</i> , (%)	15 (83.3)
Tratamiento farmacológico usado	<i>n</i> , (%)	8 (44.4)
Suspensión del medicamento	<i>n</i> , (%)	7 (38.9)
Causalidad (Algoritmo de Naranjo)	Posible Probable Definitoria	8 (44.4) 7 (38.9) 3 (16.7)

Tabla 16. Tabla cruzada.

	SRAM		TOTAL
	SI	NO	
INGRESO UTIP			
SI	6	69	75
NO	12	110	122
TOTAL	18	179	197

6 casillas (66.7%) han esperado un recuento menor que .5 El recuento mínimo esperado es .01.
Valor de $p= 1.065$

Se puede observar que los ingresos a la unidad de terapia intensiva pediátrica no se relacionan directamente con las sospechas de reacción adversa a medicamentos administrados al momento de estar con la infección por SARS-CoV-2 a pesar de la polifarmacia que los pediátricos fueron sujetos en el tratamiento. Esto sugiere que el tratamiento concomitante de la enfermedad de base y el tratamiento para disminuir la sintomatología por infección de SARS-CoV-2 ha sido seguro y no compromete la salud del paciente pediátrico.

Discusión

El conocimiento sobre las características clínicas y de tratamiento farmacológico en pacientes con infección por SARS-CoV-2 debe actualizarse continuamente. Sin embargo, los datos actuales se han informado principalmente de pacientes adultos, mientras que muchos aspectos de la infección siguen sin estar claros en los niños incluyendo el tratamiento farmacológico. Este estudio evaluó completamente el tratamiento prescrito en pacientes pediátricos con infección de SARS-CoV-2, brindando un resumen analítico de la evidencia heterogénea disponible.

En el estudio de Dong et al (2021) Solo el 6% de los más de 2.000 pacientes pediátricos incluidos, desarrollaron síntomas clínicos graves y solo una pequeña proporción necesitó cuidados intensivos. Los problemas respiratorios son menos frecuentes en los niños que en los adultos. Por su parte, García-Salido et al. (2021) notificó que 45 de 74 pacientes desarrollaron PMIS-TS en donde 2 solo tuvieron problemas graves en el sistema respiratorio (28,29). Esto se manifiesta de igual manera en nuestro estudio ya que la minoría de los pacientes pediátricos desarrollaron una enfermedad grave o con complicaciones derivadas de la infección del SARS-CoV-2, haciendo alusión que sin importar el tipo de variante la enfermedad es menos grave en paciente pediátricos.

Shekerdemian et al (2021), en su estudio, notificó que el 80% de los pacientes presentaban alguna complicación al momento de la infección de SARS-CoV-2 durante la estancia hospitalaria (30). En nuestro estudio realizado, las complicaciones del pediátrico eran relativamente asociadas a las enfermedades concomitantes, al momento de la infección con el virus SARS-CoV-2 al ser un hospital que atiende a pacientes que requieren de especialidades médicas y con un tratamiento específico a su patología de base.

En lo que respecta a enfermedades concomitantes para Whittaker et al, el 90% de los pacientes en su estudio fueron previos sanos sin complicaciones (31). Este dato se contrapone a nuestro estudio, puesto que la mayoría de la muestra cursaba con

alguna enfermedad concomitante ya que la estancia hospitalaria se realizó en un hospital de especialidades médicas.

En comparación con el estudio realizado por Feldstein et al (2021), más del 80% de los pacientes pediátricos obtuvieron biomarcadores elevados como el fibrinógeno y el dímero D (32). Esto concuerda fuertemente con la información obtenida a partir del año 2021 por las autoridades reguladoras de salud a nivel mundial y los estudios realizados sobre las complicaciones fisiopatológicas que conlleva una infección por SARS-CoV-2 en adultos y en pacientes pediátricos. En nuestro estudio se refleja y se concuerda con la información ya descrita puesto que el 44.7% de los pacientes pediátricos tuvieron una elevación importante en los biomarcadores como fibrinógeno y dímero D.

En el estudio de García-salido et al (2021), el 87.8% de los pacientes (n=74) recibieron antibioticoterapia tanto en pacientes graves como no graves (29). En lo que respecta a nuestro estudio, el 63% de los pacientes tuvo una prescripción de antibióticos con respecto al régimen terapéutico indicado dependiendo de las coinfecciones en la estancia hospitalaria que desarrollaba el paciente pediátrico al momento de la infección por SARS-CoV-2.

Corrales, et al (2021), realizaron un estudio en donde señalan que el 24.5% de los pacientes (n=243) se les prescribió antibióticos, siendo cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona la más utilizada. En combinación de antibióticos la más utilizada fue amikacina con ampicilina con 6.6% de los casos y la combinación menos utilizada fue cefotaxima con amikacina con un 0.4% de los casos. (33).

Velazco, et al (2021), evaluaron el uso de antibióticos de centros referenciales pediátricos antes y durante la pandemia. El uso de azitromicina fue considerado junto con la hidroxiclороquina como la terapia de primera línea en pacientes graves con SARS-CoV-2 en unidades de cuidados intensivos pediátricos. Sin embargo esta combinación de medicamentos fue fuertemente rechazada por la Organización Mundial de la Salud a principios del año 2021 debido a que los estudios realizados no marcaban una clara información de mejorías con el tratamiento. La indicación médica de ceftriaxona y teicoplanina (glicopeptídico con mecanismo de acción

similar la vancomicina) se prescribió en un 200% más en unidades de cuidados intensivos pediátricos en abril del 2020 con respecto a abril del 2019 y en pacientes que no requirieron cuidados intensivos los antibióticos más utilizados fueron ciprofloxacino y piperacilina-tazobactam (34).

Los antibióticos más utilizados en el esquema farmacológico coadyuvante a las coinfecciones surgidas al momento de la infección por SARS-CoV-2 en nuestra revisión fueron cefepime y amikacina, utilizadas como un doble esquema, seguido de meropenem y vancomicina utilizados en el momento que no hubo mejora con los antibióticos utilizados en primera respuesta a las coinfecciones.

Suarez, et al. (2021) sugieren el uso de corticoesteroides en pacientes que desarrollan una enfermedad grave (PMIS-TS) con una dosis de 0.5-1 mg/kg/IV 3-6 días o dosis equivalente de dexametasona. Russell, et al (2021) registró en su estudio que el 9.9% de los pacientes requirieron tratamiento cortico esteroideal en la unidad de cuidados intensivos. Estos datos reflejan que los médicos que prescribieron los corticoesteroides en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el área de cuidados intensivos se guiaron con las recomendaciones descritas en la literatura.

Salido, et al (2021), en su documento mencionan que la administración de corticoides por vía intravenosa fue indicada como primera línea de tratamiento a complicaciones derivadas al SARS-CoV-2 así como en pacientes que no respondieron a una primera dosis de Inmunoglobulinas Intravenosas. En la misma línea, la metilprednisolona fue indicada por vía intravenosa con dosis de 1 a 2 mg/kg/día durante 3-5 días en casos donde la presentación de síntomas por SARS-CoV-2 fue de leves a graves. En aquellos casos que requirieron un tratamiento de 6 o más días o había persistencia clínica de biomarcadores de inflamación elevados, se realizó a la prescripción de prednisona oral. En formas graves, shock, especialmente, la metilprednisolona intravenosa se administró 1 a 2 mg/kg/día durante 3-5 días o metilprednisolona intravenosa 30 mg/kg/día durante 1-3 días máximo 1 g al día. Se continuó el uso de metilprednisolona en caso de

buena respuesta con prednisona por vía oral a 1-2 mg/kg/día, con disminución progresiva hasta normalización de los parámetros inflamatorios (35).

En nuestra revisión, los corticoesteroides fueron utilizados en la terapia intensiva pediátrica para controlar y minimizar los signos y síntomas derivados del Síndrome Multisistémico Pediátrico asociado temporalmente a SARS-CoV-2 (PMIS-TS). Los más utilizados fueron la dexametasona y la metilprednisolona en un 34.3% y 32.9% de los pacientes respectivamente. La dosis específica ya mencionada se utilizó de igual manera tanto en el área de cuidados intensivos pediátricos como en el área de hospitalización en pacientes que no generaron sintomatología grave.

En lo que refiere al tratamiento con anticoagulantes, el artículo de Tang et al. (2021), incluye a 449 pacientes, y que compara a aquellos que recibieron heparina (7 días de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada) respecto de los que no la recibieron. La mortalidad fue del 29,8%, sin observar diferencias a los 28 días entre el grupo de heparina frente al de no heparina (36).

En nuestro estudio, el anticoagulante más utilizado fue la enoxaparina ya que es un anticoagulante con bajo peso molecular y es utilizado en población pediátrica.

El registro de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos es una herramienta muy importante en cuestión a la seguridad del paciente ya que nos da una referencia del tratamiento farmacológico en cuestión a una dosificación correcta al momento de interactuar con otros medicamentos y que no manifieste reacciones que causen complicaciones a la persona.

Conclusiones

El uso de terapias fuera de indicación en población vulnerable, aumentan las posibilidades de generar complicaciones en la salud y que repercute en su óptima recuperación y generen una estancia hospitalaria prolongada debido a que no se tiene la certeza del beneficio en cuanto a las prescripciones terapéuticas del medicamento.

A partir del análisis con el algoritmo de Naranjo que registra la probabilidad definitiva de causalidad de una reacción adversa a medicamento, el presente estudio observó 18 sospechas de reacción adversa a medicamentos y solo 3 fueron definitivas de 197 expedientes analizados. Esto sugiere que el tratamiento farmacológico utilizado en la estancia hospitalaria del paciente pediátrico al momento de la infección con SARS-CoV-2 no generó complicaciones graves teniendo en cuenta que el pediátrico cursaba con una enfermedad primaria concomitante creando una coinfección a la historia natural fisiopatológica con SARS-CoV-2 y que esto haya tenido un desenlace negativo o fatal.

Es indudable que el conocimiento sobre los beneficios y riesgos de los fármacos constituye un área del máximo interés para todas aquellas personas o entidades que desarrollan su labor profesional en el área de la salud, tales como los clínicos, la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias y, en último término, para la sociedad. Por ello, es importante que los clínicos y, en general, los profesionales sanitarios notifiquen las sospechas de reacciones adversas que puedan detectar en la práctica en situaciones emergentes en donde no se tiene claridad en los tratamientos farmacológicos que se pudieran emplear en enfermedades.

El desarrollo de estudios observacionales que permitan el análisis del tratamiento farmacológico en situaciones emergentes como lo es la aparición del virus SARS-CoV-2, permite tener datos de reacciones adversas a medicamentos o sospechas de reacciones adversas a medicamentos en pacientes pediátricos, con la finalidad de prevenirlas y si es posible, minimizarlas y permitirán apoyar el uso racional de los medicamentos, así como la seguridad del paciente.

Referencias bibliográficas.

1. Guo, YR., Cao, QD., Hong, ZS. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res* 7, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240->
2. Datos de COVID 19. Organización Mundial de la Salud (OMS). Página web, disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>.
3. Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection*. 2020;48(2):155-163. doi: 10.1007/s15010-020-01401-y. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Infection*. 2021 Feb;49(1):197. PMID: 32072569; PMCID: PMC7095345
4. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. junio de 2020 [citado 7 de enero de 2021];26(6). Disponible en: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0239_article.htm
5. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents [published correction appears in *J Hosp Infect*. 2020 Jun 17;]. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246-251. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022
6. Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1337-1339. doi:10.3201/eid2606.200301
7. Freedberg, Daniel E. et al. "El uso de famotidina se asocia con mejores resultados clínicos en pacientes hospitalizados con COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo emparejado con puntaje de propensión". *Gastroenterología* vol. 159,3 (2020): 1129-1131.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.053
7. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6

8. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents*. agosto de 2020.
9. Datos de covid-19 en México. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/>
10. Recomendaciones farmacológicas. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2020/ti201c.pdf>
11. Datos de COVID-19. Página web. Disponible en: https://covid.cdc.gov/covid-datatracker/?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fcases-us.html#cases_casesper100klast7days
12. De Luca CD, Esposito E, Cristiani L, et al. Covid-19 in children: A brief overview after three months experience. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:9-14. doi:10.1016/j.prrv.2020.05.006
13. Zhou MY, Xie XL, Peng YG, et al. From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;96:710-714. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.090
14. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-1095. doi:10.1111/apa.15270
15. Rodríguez-Herrera R, Rivera-Díaz M, Huante-Anaya A. Aspectos diagnósticos y terapéuticos en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes pediátricos. *Acta Pediatr Mex*. 2020;41(6):271-285.
15. Definición de Off label. Disponible en: <https://www.asefarma.com/blog-farmacia/que-es-el-uso-off-label-de-medicamentos>
16. Montaño-Luna, Victoria Eugenia et al. Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, [S.l.], v. 58, p. S246-259, 2021, doi:<https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000136>.

17. Asociación española de pediatría. recomendaciones de covid-19 en niños. disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/b26-11-_aep-seip-secip-seup._documento_de_manejo_clinico_del_paciente_pediatrico.pdf
18. Deza Leon MP, Redzepi A, McGrath E, et al. COVID-19-Associated Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(3):407-408. doi:10.1093/jpids/piaa061
19. COVID-19 pediatría. Organización Panamericana de Salud. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52603/OPSIMSHSSCOVID-19200031_spa.pdf?sequence=6&isAllowed=y
20. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(5):355-368. doi:10.1097/INF.0000000000002660.
21. Farmacovigilancia. Upsala. 2021. Disponible en: <https://www.who-umc.org/>
22. NOM-220. 2021 Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5490830
23. Farmacovigilancia. Organización Panamericana de Salud. 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
24. Guía Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Organización Panamericana de Salud. 2021.. disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es
25. Fernández-Llamazares CM. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos.2020.

26. Dirección General de Epidemiología, 2021. Disponible en: <https://covid19.sinave.gob.mx/Log.aspx>.
27. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. 2014.
28. Organización Mundial de la Salud. (2020). Plataforma clínica mundial de la COVID-19: formulario de notificación de casos presuntos de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en niños y adolescentes que coincide cronológicamente con la COVID-19, 18 de mayo de 2020. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332314>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
29. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. 2020.
30. García-Salido, A., de Carlos Vicente, J.C., Belda Hofheinz, S. 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 (2020).
31. Shekerdemian, Lara S et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA pediatrics* vol. 174,9. 2020.
32. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020.
33. Leora R. Feldstein, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *NEJM*. 2020.
34. Yock-Corrales, Adriana, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children. A Multinational Study. *PIDJ*. 2020.
35. Chiara-Chilet Christian, Saavedra-Velasco Marcos. Control de antibióticos en tiempos de Covid-19. *Rev. Fac. Med. Hum.* 2020.

36. García-Salido, A., Roca Pascual, D., Slöcker Barrio, M., de Carlos Vicente, J. C., & SECIP Study Group on SARS-CoV-2 in Critically Ill Pediatric Patients. A multicenter national survey of children with SARS-CoV-2 infection admitted to Spanish Pediatric Intensive Care Units. *Intensive care medicine*, 2020.
37. N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, Z. Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.*, 2020.