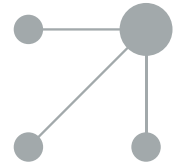




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

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



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

COVID-19 en pediatría: valoración crítica de la evidencia



Paz González Rodríguez^a, Begoña Pérez-Moneo Agapito^b,
María Salomé Albi Rodríguez^c, Pilar Aizpurua Galdeano^d, María Aparicio Rodrigo^e,
María Mercedes Fernández Rodríguez^f, María Jesús Esparza Olcina^g
y Carlos Ochoa Sangrador^{h,*}, en representación del Grupo de Trabajo de Pediatría
Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap[◇]

^a Centro de Salud Barrio del Pilar, Madrid, España

^b Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^c Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^d Centro de Salud Ondarreta, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^e Centro de Salud Entrevías, Madrid, España

^f Centro de Salud Potes, Madrid, España

^g Atención Primaria, Madrid, España

^h Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, España

Recibido el 19 de mayo de 2021; aceptado el 28 de mayo de 2021

Disponible en Internet el 3 de junio de 2021

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Pediatría;
Medicina basada en la
evidencia;
Epidemiología;
Clínica;
Diagnóstico;
Tratamiento;
Prevención;
Vacunas

Resumen Presentamos el resumen de un documento de valoración crítica de la evidencia disponible sobre la COVID-19, elaborado con formato de guía de práctica clínica siguiendo la metodología GRADE. El documento trata de dar respuestas a una serie de preguntas clínicas estructuradas, con definición explícita de la población, intervención/exposición, comparación y resultado, y una jerarquización de la importancia clínica de las medidas de efecto valoradas. Realizamos revisiones sistemáticas de la literatura para responder a las preguntas, agrupadas en 6 capítulos: epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento, prevención y vacunas. Valoramos el riesgo de sesgo de los estudios seleccionados con instrumentos estándar (RoB-2, ROBINS-I, QUADAS y Newcastle-Ottawa). Elaboramos tablas de evidencia y, cuando fue necesario y posible, metaanálisis de las principales medidas de efecto. Seguimos el sistema GRADE para realizar síntesis de la evidencia, con valoración de su calidad y, cuando se consideró apropiado, emitir recomendaciones jerarquizadas en función de la calidad de la evidencia, los valores y preferencias, el balance entre beneficios, riesgos y costes, la equidad y la factibilidad.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cochoas2@gmail.com (C. Ochoa Sangrador).

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

<https://doi.org/10.1016/j.angepedi.2021.05.019>

1695-4033/© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

COVID-19;
Pediatrics;
Evidence-based
medicine;
Epidemiology;
Signs and symptoms;
Diagnosis;
Treatment;
Prevention and
control;
Vaccines

COVID-19: Critical appraisal of the evidence

Abstract We present the summary of a critical appraisal document of the available evidence on COVID-19, developed with a clinical practice guide format following GRADE methodology. The document tries to provide answers to a series of structured clinical questions, with an explicit definition of the population, intervention/exposure, comparison and outcome, and a rating of the clinical relevance of the outcome measures. We conducted a systematic review of the literature to answer the questions, grouped into six chapters: epidemiology, clinical practice, diagnosis, treatment, prevention, and vaccination. We assessed the risk of bias of the selected studies with standard instruments (RoB-2, ROBINS-I, QUADAS and Newcastle-Ottawa). We constructed evidence tables and, when necessary and possible, meta-analysis of the of the most relevant outcome measures. We followed the GRADE system to synthesize the evidence, assessing its quality, and, when appropriate, giving recommendations, rated according to the quality of the evidence, the values and preferences, the balance between benefits, risks and costs, equity and feasibility.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 está teniendo un gran impacto en todo el planeta y, de forma especial, en nuestro país. Constituye un reto para nuestro sistema sanitario, con una importante repercusión sanitaria, social y económica, por las consecuencias sobre nuestra forma de vida, que tiene la lucha contra la enfermedad y su morbimortalidad.

La investigación sobre la COVID-19 es ingente, realizada inicialmente con urgencia y en condiciones excepcionales, lo que originó la publicación de estudios con importantes limitaciones. La información ha adquirido dimensiones sorprendentes por su volumen, inmediatez y, progresivamente, por su calidad y carácter colaborativo. El análisis de la investigación publicada no es solo un problema cuantitativo, sino especialmente cualitativo, porque debemos discernir qué estudios son válidos y qué resultados son aplicables.

La población pediátrica no se ha visto tan afectada como otros grupos de edad, la mayoría de las infecciones han sido leves o asintomáticas, con un pequeño número de pacientes con formas clínicas potencialmente graves. Por ello, gran parte de la evidencia disponible, tanto la observacional como, especialmente la experimental, se refiere a población adulta. En ella, tendremos que buscar la mayoría de las respuestas a los interrogantes que esta infección suscita entre los pediatras.

En estas circunstancias, el Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría (AEP) y de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) consideró necesario elaborar un documento sobre la evidencia disponible de la COVID-19 en la población pediátrica (0-18 años), abordando todos los aspectos de la enfermedad: epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento, prevención y vacunas.

Buscar, evaluar, sintetizar y jerarquizar la evidencia disponible, y emitir recomendaciones sustentadas en ella supone un reto: nos obliga a navegar entre incertidumbre y

manejar gran cantidad de información, gran parte de ella indirecta. Nuestro objetivo ha sido ofrecer un compendio de la información publicada hasta el momento, junto a una valoración de su calidad, información en la que se ha de basar la toma de decisiones, adaptada a las circunstancias de cada paciente. No hemos pretendido dar recetas de aplicación directa, este documento no es un protocolo, sino facilitar elementos de juicio necesarios para optimizar el manejo del paciente pediátrico. Esta información tendrá que ser combinada con la experiencia y opinión de los expertos para elaborar los protocolos que demandan nuestro sistema sanitario y la sociedad.

Métodos

Para elaborar este documento hemos seguido, en parte, el manual metodológico para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud¹. Para evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones se han utilizado las directrices de GRADE². En el documento completo puede consultarse la metodología detallada³.

En síntesis los pasos fueron: 1) formular preguntas clínicas estructuradas a responder; 2) realizar búsquedas bibliográficas sistemáticas, en continua actualización; 3) seleccionar y valorar estudios, evaluando el riesgo de sesgos (instrumentos RoB2, ROBINS-I, QUADAS y Newcastle-Ottawa); 4) sintetizar cualitativa y/o cuantitativamente (metaanálisis) las principales medidas de efecto; 5) realizar una clasificación global de la calidad de la evidencia para cada pregunta clínica, que implicó emitir un juicio general de la calidad de los desenlaces clave para cada una de ellas, y 6) elaborar recomendaciones, si la evidencia lo permitía, considerando los criterios GRADE (calidad de la evidencia, valores y preferencias, balance entre beneficios, riesgos y costes, equidad y factibilidad)².

Tabla 1 Datos epidemiológicos de la COVID-19 en los niños, mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2 y factores de riesgo para desarrollar la COVID-19

Calidad de la evidencia	Resumen de la evidencia
<i>Datos epidemiológicos del SARS-CoV-2</i>	
Moderada	En todos los grupos de edad a nivel mundial la seroprevalencia de contacto con el virus SARS-CoV-2 es del 5,3% (IC 95%: 4,2-6,4).
Moderada	En la población pediátrica (desde el nacimiento hasta los 18 años) la seroprevalencia de contacto con el virus SARS-CoV-2 es del 1,56% (IC 95%: 0-3,12).
Moderada	En todos los grupos de edad a nivel mundial la incidencia de enfermedad clínica por la COVID-19 es de 1.437/100.000 habitantes.
Baja	En la población pediátrica (desde el nacimiento hasta los 18 años) la incidencia de enfermedad clínica por la COVID-19 es del 0,8-2,1% de la incidencia general.
Moderada	La tasa global de mortalidad (acumulada) por la COVID-19 a nivel mundial es de 31,90/100.000 habitantes.
Moderada	La tasa global de mortalidad por la COVID-19 en España es de 146,40/100.000 habitantes.
Moderada	La tasa global de letalidad de la COVID-19 a nivel mundial es: tasa de letalidad por casos: 2,22%; tasa de letalidad por infección: 0,68% (IC 95%: 0,53-0,82).
Moderada	La tasa global de letalidad por la COVID-19 en España es: tasa de letalidad por casos: 2,16%; tasa de letalidad por infección: 1,1% (IC 95%: 1,0-1,2).
Baja	La tasa de mortalidad por la COVID-19 en la población pediátrica a nivel mundial es menor del 0,08%.
Alta	La tasa de mortalidad por la COVID-19 en la población pediátrica de menos de 14 años en España es de 0,042/100.000 habitantes. Tasa de letalidad por casos: 0,0094%.
<i>Mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2</i>	
Baja	El contagio por SARS-CoV-2 se produce principalmente a través de gotículas respiratorias (> 100 µm).
Baja	El contagio del SARS-CoV-2 por aerosoles (< 100 µm) se produce principalmente en espacios cerrados.
Baja	Se duda del valor del contagio a través de superficies o por contacto.
Baja	El periodo de infectividad del virus comienza 2 días antes de la clínica y puede extenderse hasta 10 días después. Es más largo en enfermos graves (solo si síntomas persistentes).
Baja	Se desconoce el periodo de infectividad de individuos asintomáticos. Por ello es menos eficaz el control solo de casos y contactos, y es muy importante mantener la distancia social.
Baja	El efecto de la contaminación sobre la transmisión del SARS-CoV-2 es dudoso, y se basa en estudios con alto riesgo de sesgos.
Baja	La carga viral en vías respiratorias altas parece menor en la población menor de 20 años.
<i>Factores de riesgo que predisponen a desarrollar la COVID-19</i>	
Baja	Los pacientes de mayor edad, especialmente si están institucionalizados, tienen mayor riesgo de contraer la COVID-19. Tasas/100-000: 248 (50-59 años), 3-135 (> 90 años), 259 (residentes en la comunidad), 10.571 (institucionalizados).
Moderada	Un gran número de indicadores de inequidad social están relacionados significativamente con la incidencia y muerte por la COVID-19. El índice global de vulnerabilidad social para incidencia se asocia a un incremento de riesgo (RR: 1,14 [IC 95%: 1,13-1,16]).
Muy baja	La deficiencia en los niveles de vitamina D podría ser un factor de riesgo para el contagio en adultos. RR: 1,77 (IC 95%: 1,12-2,81).
Muy baja	Los niños con la COVID-19 tienen niveles de vitamina D significativamente más bajos (13,14 µg/l [IC 95%: 4,19-69,28]) que los controles (34,81 µg/l [IC 95%: 3,8-77,42]).
Baja	A mayor contaminación ambiental (partículas < 2,5 µm) y humedad, mayor riesgo de infección. A mayor temperatura e irradiación solar, menor prevalencia de la COVID-19.
Muy baja	A mayor altitud existe menor riesgo de infección.
Muy baja	Los niños asmáticos parece que tienen menor riesgo de infección por SARS-CoV-2.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

Resultados y discusión

El resumen de la evidencia y recomendaciones del documento se presentan en las tablas sobre epidemiología (tabla 1), clínica (tabla 2), pruebas diagnósticas (tabla 3), tratamiento (tabla 4), prevención (tabla 5) y vacunas (tabla 6).

Epidemiología

Los artículos publicados en relación con la transmisión del SARS-CoV-2 son en su mayoría estudios observacionales, con variables y criterios de valoración diferentes, que no nos han permitido hacer un metaanálisis de los resultados. Las

Tabla 2 Resumen de calidad de la evidencia sobre la clínica de la COVID-19 en pediatría

Calidad de la evidencia	Resumen de la evidencia
<i>Síntomas de la COVID-19 en niños</i>	
Baja	Los síntomas más frecuentes son la fiebre y la tos. Los asociados a infecciones del tracto respiratorio superior son los más notificados. El síntoma digestivo más frecuente es el dolor abdominal, de los generales: la fatiga y la alteración del estado general, y a nivel neurológico la cefalea.
Moderada	La presencia de anosmia/ageusia aumenta la probabilidad de tener una prueba positiva para COVID-19 (CPP: 7,33 [IC 95%: 3,03-17,76]), otros síntomas asociados son náusea/vómitos (CPP: 5,51 [IC 95%: 1,74-17,43]), cefalea (CPP: 2,49 [IC 95%: 1,74-3,57]) y fiebre (CPP: 1,68 [IC 95%: 1,34-2,11]).
Moderada	El mayor valor predictivo es para la combinación de anosmia/ageusia, náuseas/vómitos y cefalea (CPP: 65,92 [IC 95%: 49,48-91,92]).
<i>Riesgo de ingreso hospitalario</i>	
Moderada	La edad de uno a 3 meses aumenta el riesgo de ingreso (ORa: 7,86 (IC 95%: 3,0-20,47)).
Moderada	La prematuridad incrementa el riesgo de ingreso (ORa: 3,48 [IC 95%: 1,1-11,6]).
Baja	La presencia de comorbilidad, obesidad y obesidad grave aumentan el riesgo de ingreso (OR: 2,73 [IC 95%: 1,6-4,7], OR: 2,48 [IC 95%: 1,2-5,1] y OR: 4,8 [IC 95%: 1,9-12,1], respectivamente).
Moderada	Las condiciones de inmunodeficiencia, la diabetes mellitus/prediabetes aumentan el riesgo de ingreso (ORa: 3,47 [IC 95%: 1,5-8,1] y (ORa: 6,6 [IC 95%: 1,1-39,8], respectivamente).
Moderada	La presencia de gastro o enterostomía o de asma, incrementan el riesgo de ingreso (ORa: 2,7 [IC 95%: 1,3-5,7] y ORa: 2,17 [IC 95%: 1,1-4,5], respectivamente).
Baja	El síntoma asociado a un mayor riesgo de ingreso hospitalario es la disnea (ORa: 6,6 [IC 95%: 2,8-14,3]). Otros síntomas asociados son la fiebre (> 38 °C), los vómitos y el dolor abdominal (ORa: 3,82 [IC 95%: 2,0-7,4], ORa: 3,89 [IC 95%: 1,5-10,2] y ORa: 3,01 [IC 95%: 1,1-8,5], respectivamente).
<i>Complicaciones y secuelas</i>	
Moderada	Ingresan en la UCI un 9% de los pacientes pediátricos hospitalizados por la COVID-19.
Moderada	De los ingresos en la UCI, el 35% son por SIM-PedS y el 28% por SDRA. El 30% precisa ventilación mecánica invasiva, y el 27% no invasiva (variables no excluyentes entre sí). El 29% son tratados con fármacos vasoactivos.
Baja	El riesgo de ingreso en la UCI aumenta con la elevación de la PCR (OR: 1,22; IC 95%: 1,03-1,43). También en los menores de un mes (OR: 5,1; IC 95%: 1,7-14,9 y, en otro estudio, OR: 3,2; IC 95%: 1,4-7,7). Resultados discordantes sobre otros posibles factores de riesgo (comorbilidad, sexo masculino, raza negra, afectación de vías respiratorias bajas).
Baja	La disnea o dificultad respiratoria como forma de presentación es un factor de riesgo para desarrollar SDRA o precisar soporte respiratorio.
Baja	Los síntomas más frecuentes del SIM PedS son la fiebre ($\geq 38^\circ\text{C}$) y los síntomas gastrointestinales (en el 84%: dolor abdominal, vómitos o diarrea). Casi la mitad presentan hipotensión arterial y un 38% shock. Los síntomas respiratorios son menos frecuentes.
Baja	En los pacientes con SIM-PedS puede aparecer disfunción del ventrículo izquierdo (35%), dilatación o aneurisma coronario (21%) y miocarditis (17%).
Moderada	El 13% de los SIM-PedS cumplen criterios de EK completa. Es frecuente encontrar al menos alguna de las manifestaciones, principalmente alteraciones cutáneo mucosas (inyección conjuntival, cambios en labios, edema/eritema/descamación en manos o pies).
Baja	Comparado con la EK clásica, los pacientes con SIM-PedS suelen ser algo más mayores, presentan más frecuencia de alteraciones ecocardiográficas y determinadas alteraciones analíticas (hiponatremia, trombocitopenia y linfocitopenia).
Baja	Con respecto a los niños con la COVID-19 sin SIM-PedS, los pacientes con SIM-PedS son más frecuentemente obesos, de razas/etnias distintas a la blanca y tienen mayor edad. Asimismo, presentan más elevación de reactantes de fase aguda y citopenias y requieren más ingreso en la UCI, soporte inotrópico y ventilación mecánica.
Baja	La enfermedad tromboembólica es una complicación rara en la edad pediátrica (entre uno y 4 de cada 100, en series de pacientes sintomáticos mayoritariamente hospitalizados).
Baja	Las complicaciones neurológicas están poco descritas. En pacientes graves, se estima una incidencia de convulsiones de un 3% y de encefalitis de un 12%.
Baja	La mortalidad en pacientes pediátricos ingresados por la COVID-19 es de 413/100.000 y, en series que incluyen también pacientes no hospitalizados, de 104 a 208/100.000. La mayor parte de los fallecimientos son por complicaciones de enfermedades crónicas graves, sin que esté clara la causalidad directa de la COVID-19.

Tabla 2 (continuación)

Calidad de la evidencia	Resumen de la evidencia
Baja	Se han publicado casos aislados de pacientes pediátricos con síntomas persistentes meses tras la enfermedad aguda («long COVID»). Los síntomas más descritos son: dolor torácico, disnea, fatiga, tos, síntomas digestivos, dolores óseos o musculares y síntomas neuropsicológicos.
Afectación neonatal	
Moderada	Se ha evidenciado un aumento de las cesáreas y de prematuridad (< 37 semanas de gestación) en los partos de gestantes con la COVID-19. No queda claro si debido a un mayor intervencionismo obstétrico para reducir riesgos para la madre o el recién nacido.
Baja	Las infecciones asintomáticas en el periodo neonatal son más frecuentes que las sintomáticas. Cuando aparecen, los síntomas suelen ser leves, principalmente respiratorios (taquipnea, rinitis), fiebre y dificultades para la alimentación.

CPP: cociente de probabilidades positivo; EK: enfermedad de Kawasaki; ORa: *odds ratio* ajustada; SDRa: síndrome de distrés respiratorio agudo; SIM-PedS: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado con SARS-CoV-2; UCI: unidad de cuidados intensivos.

revisiones disponibles son en su mayoría narrativas y, aunque hay alguna revisión sistemática (RS), por las características de los estudios incluidos en ellas, no consideramos útil hacer un análisis más detallado de los mismos.

Aunque el periodo de infectividad abarca desde 2 días antes hasta 8-10 días después del inicio de síntomas (el patrón parece similar en asintomáticos, aunque es poco conocido), algunos estudios han demostrado que el 44% de la transmisión se produce en el periodo asintomático del caso⁴. Distintos artículos reconocen gran variabilidad en la transmisión del SARS-CoV-2 dependiendo de los contextos⁵. Los datos muestran que un 10-20% de los casos son responsables de un 80% de los casos secundarios. Probablemente hay otros factores de transmisión desconocidos, además de la carga viral. El contagio dentro del hogar es 10 veces mayor que el que se produce fuera del mismo.

Datos epidemiológicos internacionales y una RS muestran un riesgo de infección secundaria en menores de 20 años, un 44% menor que en adultos. Los niños raramente son el caso inicial en sus familias o la causa de brotes⁶.

Según la Organización Mundial de la Salud «las personas con riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2 son los mayores de 60 años, aquellos con problemas médicos subyacentes como hipertensión arterial, problemas cardíacos o pulmonares, diabetes, obesidad o cáncer. No obstante, cualquier persona puede enfermar de COVID-19 y desarrollar enfermedad grave o morir a cualquier edad».

Hemos buscado en la literatura datos sobre predisposición a enfermar de cualquier gravedad. La evidencia procede de estudios observacionales con alto riesgo de sesgo, con una calidad de la evidencia baja o muy baja (tabla 1)⁷. El único factor de riesgo para el que existe evidencia de calidad moderada es inequidad social, medida con diferentes indicadores, que está relacionada significativamente con la incidencia y muerte por la COVID-19⁸.

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

nivel socioeconómico. También podrían influir determinadas condiciones meteorológicas y geográficas.

Clínica

Dada la heterogeneidad de los estudios seleccionados se realizó una síntesis cualitativa de los resultados sin metaanálisis de los mismos. Los más relevantes se exponen en la tabla 2.

Se incluyeron series que describieran al menos 10 casos con confirmación microbiológica y datos sobre síntomas, así como RS que recogieran estudios con estos criterios. Por la escasez de datos neonatales, se hizo una excepción con una RS que incluía casos clínicos aislados y series pequeñas⁹. Se excluyeron todos los estudios primarios incluidos en las RS seleccionadas y aquellos con alta probabilidad de describir pacientes incluidos en otras series de mayor tamaño. La mayoría de los estudios fueron observacionales retrospectivos, realizados en el ámbito hospitalario (ingresados y atendidos en urgencias) y durante los primeros meses de la pandemia. Las RS también tienen carencias metodológicas e incluyen estudios heterogéneos. Existe una alta probabilidad de sesgos en todos ellos con riesgo de infrarrepresentación de pacientes asintomáticos y sobredimensión de la gravedad de los síntomas. Al principio de la pandemia, se solicitaban pruebas microbiológicas casi exclusivamente a pacientes con fiebre, síntomas respiratorios o con comorbilidad importante, lo que puede hacer que estas variables también estén sobrerrepresentadas. Los datos sobre el cociente de probabilidad entre tener determinados síntomas y una reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) positiva para la COVID-19 proceden de un estudio de mayor calidad, de ámbito comunitario realizado en Canadá con 2.463 pacientes diagnosticados entre abril y septiembre de 2020. El mejor resultado fue para la combinación de tres síntomas: anosmia/ageusia, náuseas/vómitos y cefalea¹⁰. En cuanto al riesgo de ingreso hospitalario los datos son poco precisos, probablemente en relación con la ausencia de criterios uniformes de hospitalización y los sesgos de selección de los diversos estudios. Los factores con mayor consistencia son la edad inferior a un año, especialmente menor

Tabla 3 Resumen de calidad de la evidencia y recomendaciones sobre las pruebas diagnósticas para la COVID-19 en pediatría

Calidad de la evidencia	Resumen de la evidencia	Recomendación	
<i>Pruebas de detección genética basadas en la PCR</i>			
Alta	La RT-PCR se considera el patrón de oro para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. Todas las marcas comerciales de RT-PCR convencional son eficaces y con excelente correlación con la carga viral, sin que ninguna de las variantes (genes diana) tengan una sensibilidad y especificidad del 100%.	Fuerte a favor	En pacientes entre 0-18 años con sospecha de infección por SARS-CoV-2 se recomienda realizar RT-PCR como prueba microbiológica de confirmación de la presencia de infección SARS-CoV-2.
Moderada	La mejor muestra para el procesamiento de RT-PCR es la obtenida de tracto respiratorio. Aunque en pacientes graves las muestras de tracto inferior mejoran la sensibilidad, en la mayoría de los pacientes presenta buen rendimiento diagnóstico la muestra nasofaríngea.	Fuerte a favor	Se recomienda que la muestra preferente para diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 sea la muestra obtenida de nasofaringe.
<i>Tipo de prueba PCR y muestra</i>			
Baja	Las muestras de saliva presentan una validez similar a las de nasofaringe (sensibilidad 83,2% (IC 95%: 74,7-91,4); especificidad 99,2% [IC 95%: 98,2-99,8]).	Débil a favor	Se recomienda que la muestra salivar se considere como alternativa válida en contextos ambulatorios de baja prevalencia para diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2.
Baja	Las PCR rápidas presentan una sensibilidad discretamente menor que la RT-PCR convencional (sensibilidad 95,2% [IC 95%: 82,7-98,3]; especificidad 98,9% [IC 95%: 97,4-99,5]).	Débil a favor	Se recomienda que la prueba RT-PCR rápida se haga únicamente cuando el tiempo de espera para una RT-PCR no sea asumible.
<i>Pruebas antigénicas</i>			
Moderada/baja	Las pruebas de detección antigénica presentan, en comparación con la RT-PCR convencional, una baja sensibilidad y alta especificidad. En población pediátrica se ha estimado una sensibilidad del 45,4% (IC 95%: 34,1-57,2) y una especificidad del 99,8% (IC 95%: 99,4-99,9). En adultos se estima una sensibilidad del 56,2% (IC 95%: 29,5-79,8) y una especificidad del 99,5% (IC 95%: 98,1-99,9).	Débil a favor	Se recomienda que la realización de prueba de antígenos rápida sea considerada como una prueba rápida, orientadora, en pacientes con sintomatología compatible de menos de 5 días de duración, debiéndose realizar una RT-PCR si el resultado es negativo y persiste la duda diagnóstica.
<i>Pruebas serológicas</i>			
Muy baja	En general, la presencia de anticuerpos en cualquier test serológico es altamente específica de la enfermedad. Los test serológicos ofrecen mejores resultados cuando se realizan después de, aproximadamente, 14 días tras el inicio de los síntomas.	Débil a favor	Se recomienda valorar el empleo de test serológicos después de 14 días tras el inicio de los síntomas y, por tanto, tienen escaso valor para diagnosticar infección aguda.
Muy baja	Entre los distintos métodos, CLIA y ELISA ofrecen mejores resultados en términos de sensibilidad que LFIA, siendo CLIA ligeramente superior a ELISA.	Débil a favor	Se recomienda valorar realizar CLIA y ELISA ya que ofrecen mejores resultados en términos de sensibilidad que LFIA, siendo CLIA ligeramente superior a ELISA.
Muy baja	Respecto al tipo de inmunoglobulina, los test que determinan IgA presentan menor especificidad.	Débil en contra	Se recomienda no realizar test que determinan IgA, puesto que presentan menor especificidad.
Muy baja	Los test serológicos podrían ser una herramienta diagnóstica útil en pacientes con sospecha de infección evolucionada y resultados de RT-PCR repetidamente negativos.	Fuerte a favor	Se recomienda el empleo de test serológicos en casos de SIM-PedS en los que las pruebas de amplificación del ácido nucleico ofrezcan resultados repetidamente negativos.

Tabla 3 (continuación)

Calidad de la evidencia	Resumen de la evidencia	Recomendación	
<i>Pruebas analíticas</i>			
Muy baja	Los pacientes con COVID-19 presentan marcadores inespecíficos de infección e inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina y LDH), y son más frecuentes en pacientes sintomáticos que en asintomáticos. No existen datos suficientes para conocer qué alteraciones analíticas se asocian con mayor gravedad.	Débil en contra	Se recomienda no realizar analítica en casos leves.
		Débil a favor	Se recomienda valorar la realización de analítica en casos moderados y graves. No existen datos suficientes para conocer qué alteraciones analíticas se asocian con mayor gravedad, aunque la elevación de marcadores de inflamación, la linfopenia y el índice neutrófilos/linfocitos parecen asociarse más frecuentemente a los casos graves.
<i>Pruebas radiológicas</i>			
Baja	Hay un alto porcentaje de pacientes pediátricos con diagnóstico de la COVID-19 con radiografía de tórax y TC torácica sin alteraciones (40-77%). La TC torácica no aporta ventajas en el manejo de los menores de 18 años con la COVID-19 excepto en casos graves.	Fuerte en contra	Se recomienda no realizar tomografía computarizada torácica en los menores de 18 años con la COVID-19, excepto en casos graves con compromiso respiratorio.
Muy baja	Los hallazgos ecográficos más frecuentes en pacientes COVID-19 son el engrosamiento pleural y las líneas B.	Débil a favor	Se recomienda valorar usar la ecografía a pie de cama como alternativa al uso de radiografía de tórax y de la TC en manos de clínicos entrenados.
CLIA: chemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IgA: inmunoglobulina A; LFIA: lateral flow immunoassay; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa, con transcripción inversa; SIM-PedS: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado con SARS-CoV-2; TC: tomografía computarizada.			

de tres meses, la prematuridad y algunas enfermedades de base^{11,12}. Para el riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) hay discordancia entre los estudios; destaca la edad menor de un mes y la elevación de la proteína C reactiva.

Los datos sobre síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS)¹³ se recogieron de estudios que incluyeran específicamente pacientes con este diagnóstico, pero la información del resto de complicaciones procede de lo descrito en estudios generales sobre clínica. Existe la posibilidad de que no se hayan recogido estas variables en los estudios primarios, aunque estuvieran presentes. Las complicaciones neurológicas fueron estudiadas en una RS que las extrae de estudios sobre expresión clínica en general (no específicamente neurológica)¹⁴.

Pruebas diagnósticas

Durante los meses iniciales de la pandemia COVID-19, la posibilidad de diagnosticar correctamente la presencia de enfermedad fue de importancia crítica, por lo que los estudios sobre las diferentes técnicas de RT-PCR fueron numerosos. En los meses posteriores surgieron nuevas

necesidades diagnósticas como mejorar la rapidez de las pruebas, disponer de pruebas para cribados y estudios de seroprevalencia poblacionales o reducir sus costes, lo que se tradujo en la publicación de numerosos trabajos sobre validez de distintos tipos de muestras, PCR rápidas, pruebas antigénicas o serológicas.

Para la elección de la prueba de referencia hemos analizado estudios sobre correlación y límites de detección con diferentes técnicas de RT-PCR¹⁵, siendo estudios de diseño adecuado *in vitro*. Respecto a las pruebas de PCR rápidas y antigénicas, hemos buscado estudios sobre validez y precisión de pruebas diagnósticas, la mayoría de los cuales, ya fueran estudios individuales o incluidos en metaanálisis, tenían limitaciones metodológicas en su diseño, especialmente en los criterios de inclusión y en las pruebas de referencia¹⁶. Además, había pocos estudios con representación pediátrica y, cuando la había, era anecdótica. Hemos analizado un estudio sobre validez de pruebas antigénicas en la población exclusivamente pediátrica, siendo la calidad de sus resultados moderada-baja por imprecisión.

Para valorar la utilidad de la determinación de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 hemos analizado 4 estudios,

Tabla 4 Resumen de calidad de la evidencia y recomendaciones sobre el tratamiento

Calidad de la evidencia	Resumen de la evidencia		Recomendación
<i>Hidroxicloroquina</i>			
Baja	Existe evidencia indirecta de calidad baja de que la hidroxicloroquina no es eficaz en el tratamiento de la COVID 19.	Fuerte en contra	Se recomienda no usar hidroxicloroquina ni cloroquina en pacientes pediátricos con la COVID-19.
<i>Corticoides</i>			
Moderada	Existe evidencia indirecta de calidad moderada y para algunas medidas, de calidad baja, por imprecisión o inconsistencia, de que los corticoides reducen la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica.	Débil a favor	Se recomienda valorar el uso de corticoides en pacientes pediátricos con enfermedad COVID-19 y compromiso respiratorio.
<i>Tocilizumab</i>			
Moderada	Existe evidencia indirecta de calidad moderada de que no disminuye la mortalidad y de calidad baja de que no tiene efecto en medidas combinadas de gravedad (ventilación mecánica y/o no invasiva).	Débil en contra	Se recomienda no usar tocilizumab en pacientes pediátricos con la COVID-19.
<i>Plasma hiperinmune e inmunoglobulinas</i>			
Baja	Existe evidencia indirecta de calidad baja de que el plasma hiperinmune no reduce la mortalidad y muy baja de que no disminuye el tiempo de supervivencia. No hay evidencia experimental sobre la eficacia de las inmunoglobulinas.	Débil en contra	Se recomienda no usar plasma hiperinmune en pacientes pediátricos con la COVID-19.
<i>Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a la infección por SARS-CoV-2</i>			
Muy baja	No existe evidencia que evalúe la eficacia de los distintos tratamientos empleados en el tratamiento del paciente con SIM-PedS asociado a la infección por SARS CoV 2. Estudios observacionales sugieren que la combinación de inmunoglobulinas intravenosas y metilprednisolona sería más eficaz que el uso aislado de inmunoglobulinas intravenosas.	Débil a favor	Se recomienda valorar usar inmunoglobulinas intravenosas asociadas a metilprednisolona en el tratamiento del SIM-PedS asociado a la infección por SARS-CoV-2.
<i>Otros tratamientos</i>			
Muy baja	Existe evidencia indirecta de calidad muy baja, por limitaciones metodológicas o imprecisión, que no apoya la eficacia de otros tratamientos evaluados. Solo remdesivir y calcifediol han mostrado resultados favorables. La evidencia sobre remdesivir es incierta, a favor para disminución de la mortalidad, pero no para evitar la ventilación mecánica. Calcifediol debería ser valorado en más estudios antes de emitir recomendaciones generales para su uso en la práctica clínica.	Débil a favor	No se pueden emitir recomendaciones sobre el uso de remdesivir o calcifediol en pacientes con la COVID-19. Se recomienda no usar el resto de tratamientos ritonavir/lopinavir, favipiravir, umifenovir, ácido alfa lipoico, baloxavir marboxil, bavirina, alfa interferón, ruxolitinib, colchicina, febuxostat, marboxil, azivudina, leflunomida, ribavirina.

SIM-PedS: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado con SARS-CoV-2.

siendo uno de ellos una revisión incluida en una guía de práctica clínica¹⁷. Todas las recomendaciones presentan muy bajo grado de evidencia, al ser los estudios, en su mayoría, de tipo caso-control y con alto riesgo de sesgos.

Hubo heterogeneidad alta entre los estudios incluidos en los metaanálisis y un escaso consenso a la hora de definir conceptos clave, como el tiempo desde el inicio de los síntomas. Por otra parte, el hecho de que la mayoría de los

Tabla 5 Resumen de calidad de la evidencia y recomendaciones sobre la prevención de la COVID-19 en pediatría

Calidad de la evidencia	Resumen de la evidencia	Recomendación	
<i>Efectividad de las mascarillas (quirúrgicas/FFP2, N95 o similar) para disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19 en niños</i>			
Baja	Los ensayos clínicos no demuestran efectividad (RR: 0,96; IC 95%: 0,82-1,14). Sin embargo, los estudios observacionales encuentran un efecto preventivo importante (RR: 0,35; IC 95%: 0,27-0,45).	Débil a favor	Se recomienda el uso de mascarilla quirúrgica, FFP2, N95 o similar siguiendo las normas actuales: obligatorio para mayores de 6 años y recomendado de 3 a 5 años.
<i>Efectividad de las mascarillas higiénicas para disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19 en niños</i>			
Muy baja	Existe escasa y muy heterogénea evidencia sobre la eficacia de las mascarillas higiénicas.	Débil a favor	Se recomienda el uso de mascarilla higiénica según recomendaciones de la OMS o, en España, con especificación UNE 0064-2:2020, UNE 0065 u otra testada en laboratorios acreditados y siguiendo las normas actuales: para mayores de 6 años (recomendado de 3 a 5 años) no infectados con el virus SARS-CoV-2.
<i>Efectos adversos de las mascarillas</i>			
Muy baja	Los efectos adversos más frecuentes de las mascarillas son molestias relacionadas con su uso. No se han descrito efectos graves.		
<i>Riesgo de infección en el recién nacido hijo de madre SARS-CoV-2 positiva</i>			
Baja	La transmisión vertical de la infección por SARS-CoV-2 desde la madre infectada es muy baja, y no se ha podido estimar el momento de la transmisión (intraútero, perinatal o posnatal).		
<i>Influencia del tipo de parto en la transmisión de la infección en el recién nacido de madre SARS-CoV-2 positiva</i>			
Baja	No existe diferencia en cuanto a la positividad SARS-CoV-2 en el recién nacido entre los partos vaginales y por cesárea.	Fuerte a favor	Teniendo en cuenta el coste beneficio, la falta de pruebas acerca de la ventaja de realizar cesárea, y la opinión de las familias, se recomienda que la decisión de realizar cesárea o parto vaginal se debe tomar en relación a criterios obstétricos y no en cuanto a modificar el riesgo de transmisión.
<i>El recién nacido hijo de madre SARS-CoV-2 positiva ¿puede ser alimentado con lactancia materna?</i>			
Baja	Existe escasa evidencia que no sugiere la transmisión del SARS-CoV-2 a través de la leche materna.	Fuerte a favor	Se recomienda fomentar y mantener la lactancia materna a los recién nacidos de madres infectadas por SARS-CoV-2.
<i>Medidas preventivas en el periodo perinatal para prevenir la transmisión de SARS-CoV-2 al recién nacido</i>			
Muy baja	La escasa evidencia disponible no permite estimar la eficacia de las medidas preventivas de transmisión del SARS-CoV-2 al recién nacido.	Débil a favor	Teniendo en cuenta el coste beneficio, la falta de pruebas acerca de la ventaja y seguridad de no realizar medidas preventivas y la opinión de las familias, en la madre SARS-CoV-2 positivo se recomienda valorar seguir utilizando las medidas preventivas utilizadas en la actualidad: alojamiento conjunto con distancia de seguridad mientras no se amamante al recién nacido, lavado de manos, mascarilla durante el periodo de infectividad de la madre.

Tabla 5 (continuación)

Calidad de la evidencia	Resumen de la evidencia	Recomendación	
<i>Colegios y actividades</i>			
Baja	Existe evidencia de calidad baja de que los colegios no son una fuente importante de contagios y no existe certeza de que su cierre disminuya la incidencia de la pandemia en la población general ni en los menores de 18 años, ni tampoco de que afecte de forma importante al porcentaje de casos graves (que requieren ingreso en la UCI) ni a la mortalidad global por la COVID-19.	Débil en contra	No se recomienda el cierre de colegios y guarderías como medida de prevención para disminuir la incidencia y gravedad de la COVID-19 en la población general.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OMS: Organización Mundial de la Salud; RR: riesgo relativo.

Tabla 6 Calidad de la evidencia y recomendación en las vacunas contra el SARS-CoV-2

Calidad de la evidencia	Resumen de la evidencia
<i>Estado actual del proceso de fabricación de la vacuna contra la COVID-19</i>	
Se han publicado 28 ensayos clínicos, 7 de ellos con resultados de la fase 3 de la investigación de 4 vacunas.	
<i>Eficacia y efectividad de la vacunación contra el SARS-CoV-2</i>	
Moderada	Las 4 vacunas de las que disponemos resultados de la fase 3 de investigación muestran eficacia de entre un 66,7 y un 95,0% para la prevención de la COVID-19 sintomática.
Baja	Las vacunas muestran eficacia próxima al 100% frente a la COVID-19 grave.
Moderada	La eficacia para la prevención de la COVID-19 asintomática y para la transmisión de la infección por SARS-CoV-2 no está claramente demostrada.
Moderada	Los datos de eficacia y seguridad en mayores de 60 años no son suficientemente robustos, pero no muestran menor eficacia o seguridad que en grupos de edad más jóvenes. No hay datos de inmunogenicidad o eficacia en niños.
<i>Duración de la inmunidad inducida por la vacunación contra el SARS-CoV-2</i>	
Se desconoce la duración que tendrá la inmunidad inducida por la vacunación contra el SARS-CoV-2.	
<i>Efectos adversos que se derivan de la vacunación contra el SARS-CoV-2</i>	
Moderada	Las vacunas han mostrado que son seguras, con efectos secundarios transitorios, generalmente leves o moderados, sin diferencia con los grupos control. No hay datos de seguridad en niños.
<i>Pauta de vacunación más adecuada</i>	
No se dispone de comparaciones de pautas poscomercialización, por lo que las vacunas deben administrarse con la pauta indicada en la ficha técnica de cada una de ellas.	
<i>Grupos de población que deberían recibir la vacuna contra el SARS-CoV-2</i>	
Sería deseable que toda la población recibiese alguna de las vacunas contra la COVID-19.	
Recomendación global	
Fuerte a favor	Se recomienda la administración de las vacunas disponibles en tiempo y lugar según las recomendaciones y priorización establecidas por las distintas administraciones sanitarias.

estudios analizados se refieran a la población adulta hace que la evidencia deba ser considerada indirecta.

Una vez establecido el diagnóstico, en los adultos se observa que determinadas características clínicas, analíticas o radiológicas pueden apoyarlo o tener valor pronóstico. Los estudios analizados para determinar la necesidad de realizar analítica¹⁸, radiografía de tórax, tomografía computarizada torácica¹⁹ o ecografía²⁰ en los niños son observacionales, con número escaso de pacientes, y de calidad muy baja. Es posible que nuevos estudios en este campo puedan mejorar la calidad de la evidencia, aunque dudamos

de que cambien el sentido de las recomendaciones propuestas (tabla 3).

Tratamiento

Desde el inicio de la pandemia por el nuevo coronavirus, la comunidad científica internacional ha hecho un esfuerzo inmenso para establecer los tratamientos más adecuados. Sin embargo, la evidencia experimental en la población pediátrica es muy escasa. En las búsquedas realizadas no

hemos encontrado ensayos clínicos (ECA) en los niños para los tratamientos evaluados. Por ello, seleccionamos los ECA en la población adulta y los estudios pediátricos con cualquier diseño. Los principales tratamientos considerados han sido: hidroxycloquina²¹, corticoides²², tocilizumab²³, plasma hiperinmune²⁴, inmunoglobulinas y remdesivir²⁵.

Para cada tratamiento hemos elaborado síntesis cuantitativas mediante metaanálisis, para las medidas de efecto con importancia crítica, fundamentalmente mortalidad, principal medida de efecto, y la necesidad de inicio de ventilación mecánica. Para algunos tratamientos se han estimado otras medidas de efecto, como el tiempo de supervivencia o la progresión radiológica.

No hemos podido agrupar los datos sobre los efectos secundarios de los tratamientos por notificación variable en los ensayos, aunque en alguno de ellos el perfil de seguridad es ya conocido (hidroxycloquina/corticoides). Algunos tratamientos valorados no son fácilmente accesibles (son caros y precisan tratamientos prolongados) lo que hace que el balance riesgo-beneficio sea desfavorable (tocilizumab).

La calidad global de los estudios se ha considerado, en algunos casos como moderada, por inconsistencia; baja o muy baja en otros, por presentar también imprecisión y por limitaciones metodológicas (remdesivir). Solo hemos encontrado evidencia a favor de los corticoides y en contra del resto de tratamientos. Es previsible que aparezcan nuevos estudios que cambien las estimaciones de eficacia de algunos tratamientos y que hagan replantearse las recomendaciones actuales (tabla 4).

La información sobre la COVID-19 en la infancia y, en concreto, sobre los pacientes pediátricos con SIM-PedS²⁶, proviene de estudios observacionales, donde se perfilan una serie de medidas terapéuticas, sin poder establecer aún su eficacia. Parece razonable que la gran mayoría de los pacientes pediátricos con COVID-19 que son asintomáticos o con sintomatología leve, reciban las medidas de soporte necesarias. El tratamiento farmacológico se reservará para los casos graves (cuya principal manifestación parece ser el SIM-PedS). En el SIM-PedS se puede hacer una recomendación débil a favor del tratamiento combinado de inmunoglobulina intravenosa asociada a metilprednisolona.

Prevención

Mascarillas

Las medidas físicas son actualmente la base de la prevención de la COVID-19 en la población infantil. Respecto a las mascarillas, la evidencia sobre su efectividad es escasa y evalúa generalmente las mascarillas quirúrgicas, FFP2 o equivalentes. No se han encontrado estudios con población exclusivamente infantil, aunque los niños han participado en algunos estudios comunitarios. Igualmente, pobre es la evidencia sobre la efectividad frente a la COVID-19, ya que la mayoría de los estudios son previos a la pandemia y estudian otros virus respiratorios (gripe, SARS, MERS). Por último, los resultados de su efectividad varían según el tipo de estudio: mientras los ensayos clínicos no demuestran efectividad²⁷, los estudios observacionales encuentran un efecto preventivo importante²⁸. La baja calidad de los estudios no permite extraer conclusiones firmes (tabla 5). En cuanto a su seguridad, no se han observado efectos adversos importantes.

Transmisión vertical, lactancia materna y medidas preventivas

Hasta el momento no hay pruebas de que se produzca transmisión vertical del SARS-CoV-2 al recién nacido. Las conclusiones se basan en estudios observacionales de calidad moderada a baja y heterogéneos respecto a la toma de muestras, la técnica realizada y el momento de la prueba. En casi todos los estudios la transmisión vertical ha sido un acontecimiento muy infrecuente y dudoso²⁹. No existen diferencias en cuanto a la transmisión en el parto vaginal o por cesárea. No se han encontrado pruebas de que el SARS-CoV-2 se transmita por leche materna, ni se ha observado diferencia entre la positividad en los recién nacidos amamantados o alimentados con fórmula³⁰. En cuanto al tipo de alojamiento, separados o conjunto con la madre en el periodo perinatal, no influye en la posibilidad de infección del recién nacido.

Cierre de los colegios

Los estudios sobre el cierre de colegios publicados al inicio de la pandemia basan sus predicciones en el comportamiento de otros virus, a lo que hay que añadir la dificultad de aislar el efecto del cierre de colegios del de todas las demás medidas no farmacológicas de higiene y distanciamiento social que se tomaron de forma más o menos simultánea³¹. Algunos de los últimos estudios, diferencian los resultados en función del nivel de transmisión comunitaria del virus³², de modo que, en situaciones de muy elevada tasa de incidencia en la población, las recomendaciones podrían cambiar. En cualquier caso, como en toda decisión de salud pública habrá que tener en cuenta, a la hora de hacer recomendaciones, la relación costes/beneficios para toda la sociedad que lleva consigo el cierre de los colegios y guarderías.

Vacunas

La publicación científica de los resultados de los ensayos clínicos en marcha respecto a las distintas vacunas en investigación ha sido irregular, en algunas vacunas las publicaciones han permitido rastrear la situación de la investigación, mientras que en otras no hay resultados publicados^{33–36}.

En la Unión Europea, hasta el 11 de marzo de 2021, se habían autorizado 4 vacunas contra la COVID-19: Comirnaty (Pfizer-BioNTech), COVID-19 vaccine Moderna, COVID-19 vaccine AstraZeneca y COVID-19 vaccine Janssen. Al cierre de este documento (23 de abril de 2021), 2 vacunas con tecnología de vector viral no replicante y 2 basadas en ARN mensajero son las que aportan datos de eficacia, siendo en todas ellas superior al 60%. No incluimos la valoración de la vacuna de Janssen en este documento puesto que no ha sido publicado su ensayo clínico.

Los resultados de efectividad publicados son alentadores³⁷. En España se han comunicado descensos de incidencia de la COVID-19 en las residencias de ancianos, prioritarios en la campaña de vacunación.

Al igual que otros virus ARN, el SARS-CoV-2 puede presentar variantes que escapan a la neutralización de los anticuerpos. Con fecha 11 de marzo existen 3 variantes que preocupan (B.1.1.7 o variante británica, B.1.351 o sudafriicana y P.1 o brasileña)³⁸.

La calidad global de la evidencia para las vacunas contra SARS-CoV-2 es moderada, pero esta calidad es baja para la administración de vacunas en niños, dado que se trata de evidencia indirecta, basada en los ECA realizados en adultos.

La evidencia procede de los ECA y enmascarados, bien diseñados, pero no ha concluido el seguimiento de los pacientes. Hay grupos de población infrarrepresentada en los ECA como los mayores de 55 años o personas con enfermedades, y de otros grupos no hay datos, como los niños o las embarazadas.

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

A pesar de que los datos de efectividad de la vacunación son preliminares, la eficacia demostrada en los ensayos clínicos y los efectos adversos en general leves o moderados, hace que el balance riesgo beneficio sea positivo a favor de la vacunación de la población (tabla 6).

Debido a la escasez de dosis y a las dificultades logísticas, se impone una priorización por parte de las autoridades sanitarias para proteger escalonadamente a los distintos estamentos de la población.

Anexo 1. Miembros del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y de la AEPap que han participado en este documento

Pilar Aizpurua Galdeano. Centro de Salud Ondarreta. San Sebastián.

María Aparicio Rodrigo. Centro de Salud Entrevías. Madrid.

Jaime Javier Cuervo Valdés. Centro de Salud Ciudad Jardín. Badajoz.

Ana Isabel Díaz Cirujano. Centro de Salud Rosa Luxemburgo. Madrid.

María Jesús Esparza Olcina. Madrid.

María Mercedes Fernández Rodríguez. Centro de Salud Potes. Madrid.

Paz González Rodríguez. Centro de Salud Barrio del Pilar. Madrid

Blanca Juanes de Toledo. Centro de Salud Collado Villalba. Madrid.

Victoria Martínez Rubio. Centro de Salud Los Fresnos. Torrejón de Ardoz, Madrid.

Eduardo Ortega Páez. UGC Macarena. Distrito Metropolitano. Granada.

Leo Perdikidis Olivieri. Centro de Salud Juncal. Torrejón de Ardoz, Madrid.

Enrique Rodríguez-Salinas Pérez. Centro de Salud Colmenar Viejo Norte. Madrid.

Juan Ruíz-Canela Cáceres. Sevilla.

María Salomé Albi Rodríguez. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Sergio Flores Villar. Hospital Universitario Mutua de Terrassa. Barcelona.

Álvaro Gimeno Díaz de Atauri. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Javier González de Dios. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Rafael Martín Massot. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

Carlos Ochoa Sangrador. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora.

Giordano Pérez Gaxiola. Hospital Pediátrico de Sinaloa «Dr. Rigoberto Aguilar Pico». México.

Begoña Pérez-Moneo Agapito. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

María José Rivero Martín. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.05.019>.

Bibliografía

1. Manual para la elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico. 2016 [consultado 30 Abr 2021] Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual_gpc_completo.pdf.
2. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editores. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group; 2013 [consultado 30 Abr 2021] Disponible en: <http://www.guidelinedevelopment.org/handbook>.
3. Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPAP. COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia. 2021 [consultado 30 Abr 2021] Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/covid-19_en_pediatria_valoracion_critica_de_la_evidencia_rev_ext.pdf.
4. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:672–5.
5. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15:e0241536.
6. Ludvigsson JF. Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic - A systematic review. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109:1525–30.
7. Hu P, Ma M, Jing Q, Ma Y, Gan L, Chen Y, et al. Retrospective study identifies infection related risk factors in close contacts during COVID-19 epidemic. *Int J Infect Dis*. 2021;103:395–401.
8. Karmakar M, Lantz PM, Tipirneni R. Association of Social and Demographic Factors With COVID-19 Incidence and Death Rates in the US. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2036462.
9. Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Loi B, Benachi A, de Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun*. 2020;11:5164.
10. King JA, Whitten TA, Bakal JA, McAlister FA. Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta. *Can Med Assoc J*. 2021;193:E1–9.
11. Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM, Andriannou X, et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*. 2020;146, e202009399.

12. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:e137–45.
13. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1074–80.
14. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr.* 2020, fmaa070.
15. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25, 2000045.
16. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD013705.
17. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. *Clin Infect Dis.* 2020;12:ciaa1343.
18. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem.* 2020;81:1–8.
19. Shelmerdine SC, Lovrenski J, Caro-Domínguez P, Toso S. Collaborators of the European Society of Paediatric Radiology Cardiothoracic Imaging Taskforce. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: A systematic review of imaging findings. *Pediatr Radiol.* 2020;50:1217–30.
20. Denina M, Scolfaro C, Silvestro E, Pruccoli G, Mignone F, Zoppo M, et al. Lung ultrasound in children with COVID-19. *Pediatrics.* 2020;146, e20201157.
21. Elsayah HK, Elsokary MA, Elrazzaz MG. EA. Hydroxychloroquine for treatment of nonsevere COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Med Virol.* 2021;93:1265–75.
22. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:1330–41.
23. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, et al. RECOVERY trial investigators. Additional information on the evidence for tocilizumab as a treatment for COVID-19 [consultado 30 Abr 2021] Disponible en: https://www.recoverytrial.net/files/recovery_lettertoinvestigators_tocilizumab_2021-01-08.pdf. 2021.
24. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: A living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD013600.
25. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020;30:m2980.
26. García-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Ballcells Ramírez J, Slöcker Barrio M, Leóz Gordillo I, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: From COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: A multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care.* 2020;24:666.
27. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawa-zeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Part 1 - Face masks, eye protection and person distancing: Systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11. CD006207.
28. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, facemasks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;395:1973–87.
29. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;24:35–53.
30. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: A systematic review and critical analysis. *BJOG.* 2020;127:1324–36.
31. Auger KA, Shah SS, Richardson T, Hartley D, Hall M, Warniment A, et al. Association between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and Mortality in the US. *JAMA.* 2020;324:859–70.
32. Harris DN, Ziedan E, Hassig S. The Effects of School Reopenings on COVID-19 Hospitalizations [consultado 20 Ene 2021] Disponible en: <https://www.reachcentered.org/publications/the-effects-of-school-reopenings-on-covid-19-hospitalizations>.
33. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397:99–111.
34. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: A pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021;S0140–6736.
35. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): A single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2020;396:1979–93.
36. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;396:479–88.
37. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021;384:1412–23.
38. European Center of Disease Control (ECDC). Risk assessment: SARS-CoV-2 - increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update [Internet]. 2021 [citado 28 Feb 2021; consultado 11 Mar 2021] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-variants-vaccine-fourteenth-update-february-2021>.