



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

REVISIÓN SISTEMÁTICA: EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO
CON ANTIRRETROVIRALES LOPINAVIR/RITONAVIR EN
PACIENTES ENTRE 0 A 16 AÑOS CON INFECCIÓN POR COVID 19

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANDREA JANELLIS CARDENAS SOSORANGA

GENESIS EYLEEN VILLARREAL LUDEÑA

DIRECTOR: DRA.MARIA ISABEL HERRERA

JARAMILLO

CUENCA - ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

INDICE

Contenido

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
CAPITULO I.....	3
1.1. INTRODUCCIÓN	3
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.3. JUSTIFICACIÓN	6
CAPITULO II.....	7
2. OBJETIVOS.....	7
CAPITULO III.....	8
3. METODOLOGÍA	8
3.1. Diseño de la investigación.....	8
3.2. Criterios de inclusión y exclusión	8
3.3. Estrategia de Búsqueda.....	8
3.4. Script de Búsqueda	9
3.5. Síntesis y presentación de resultados	10
CAPITULO IV.....	10
4. RESULTADOS.....	10
4.1. Caracterización de artículos científicos	10
4.2. Riesgo de sesgo de selección de artículos	11

4.3. Características demográficas y epidemiológicas.	11
4.4. Estancia Hospitalaria	13
CAPITULO V.....	14
5. DISCUSIÓN	14
5.1. Limitaciones:.....	18
5.2. Implicaciones	18
CAPITULO VI.	19
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	19
7.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	20

RESUMEN

Antecedentes: El virus SARS COV-2 se ha convertido en un desafío para la humanidad, al afectar a miles de personas provocando una pandemia. Entre la población pediátrica se ha descrito una gran variedad de síntomas inespecíficos que generan dificultad en su diagnóstico y tratamiento.

Objetivo: Establecer la efectividad del tratamiento con antirretrovirales Lopinavir/Ritonavir en pacientes entre 0 a 16 años con infección por COVID19.

Metodología: Se realizó una búsqueda en las bases de datos científicas Scopus, Springer y Pubmed. Se seleccionaron los artículos publicados en inglés y español dentro del periodo marzo-septiembre 2020. Para la síntesis y presentación de resultados se basó en la declaración PRISMA. Los estudios fueron elegidos de acuerdo a los criterios de selección predefinidos.

Resultados: Se incluyeron 6 artículos con 108 casos de COVID-19 en niños (0.5-16 años) de los cuales 64 fueron hombres (59%) y 44 (41%) mujeres. El 67% de los pacientes tuvo exposición domiciliaria con un caso confirmado o sospechoso. El porcentaje de hospitalización fue del 100%. Se administraron agentes antivirales LPV/RT a 44/108 pacientes. La media de estancia hospitalaria en quienes recibieron este tratamiento fue de 14.8 días, contrastando con la media de 6.5 de quienes recibieron placebo.

Conclusión: Los fármacos LPV/RT no lograron disminuir la estancia hospitalaria en comparación al placebo. Se estableció que el sexo masculino fue predominante, la edad media de pacientes pediátricos infectados fue de 7 años. La principal fuente de contagio es por contacto con un caso confirmado o sospechoso.

Palabras clave: COVID-19, Pediatría, tratamiento, Niños, Lopinavir/Ritonavir

ABSTRACT

Background: The SARS COV-2 virus (COVID-19) has become a challenge for humanity, affecting thousands of people causing a pandemic. Among the pediatric population, a great variety of nonspecific symptoms have been described that make it difficult to diagnose and treat them.

Objectives: To establish the effectiveness of antiretrovirales Lopinavir / Ritonavir in the treatment of patients between 0 and 16 years of age with COVID19 infection.

Method: A search was carried out in the scientific databases Scopus, Springer and Pubmed. Articles published in English and Spanish within the period March-September 2020 were selected. The synthesis and presentation of results were based on the PRISMA statement. Studies were chosen according to predefined selection criteria.

Results: 6 articles were included that reported 108 cases of COVID-19 in children between (0.5-16 years old) of which 64 were men (59%) and 44 (41%) were women. 67% of the patients had home exposure with a confirmed or suspected case. The percentage of hospitalization was 100%. LPV / RT antiviral agents were administered to 44/108 patients. The average hospital stays for those who received this treatment was 14.8 days, contrasting with the mean of 6.5 for those who received placebo

Conclusion: LPV / RT drugs failed to decrease hospital stay compared to placebo. It was established that the male sex was predominant, the mean age of infected pediatric patients was 7 years old. The main source of contagion is through contact with a confirmed or suspected case.

Keywords: COVID-19, Pediatrics, treatment, Children, Lopinavir / Ritonavir

CAPITULO I.

1.1. INTRODUCCIÓN

La República Popular China, el 31 de diciembre de 2019 alertó a la Organización Mundial de la Salud acerca de la presencia de varios casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei). El número de casos incrementó exponencialmente por lo cual, el 11 de marzo del año 2020, la OMS declara pandemia (1). En comparación de la población adulta el número de casos pediátricos reportados ha sido significativamente menor, sin embargo, al ser una enfermedad altamente contagiosa la incidencia aumenta diariamente. Las manifestaciones clínicas incluidas bajo el término COVID-19, contienen cuadros respiratorios que van de un resfriado común hasta severos casos de neumonía con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo e incluso afectan varios órganos y sistemas provocando shock séptico, fallo multiorgánico (2,3).

Al presentar síntomas es importante recalcar el riesgo potencial de muerte. Por consiguiente es necesario que los niños, sean diagnosticados oportunamente y reciban un tratamiento adecuado con el fin de disminuir la expansión del virus, complicaciones, y estancia hospitalaria (4,5). Estos parámetros varían, en un estudio en América del Norte se establece una estancia hospitalaria con rango de 4 a 13 días, la mortalidad por otra parte tiene un rango del 1-3% (6,7). Es necesario conocer que al inicio se sugirieron varios fármacos para el tratamiento de COVID-19, pero se ha generado una controversia por su seguridad y beneficio en niños que requiere un análisis.

La COVID 19 es una enfermedad relativamente nueva e impredecible por la cual no existe un tratamiento establecido, y pese a que muchos pacientes permanecen asintomáticos, un niño tiene la misma capacidad de transmitir la enfermedad (8,9). El tratamiento varía dependiendo la severidad del caso, pero se sugieren medidas generales que incluyen antipiréticos, oxígeno y un manejo de líquidos conservador. Si hay sospecha de una sobreinfección bacteriana se inicia la antibioticoterapia empírica. Los corticoides sistémicos e inmunomoduladores no se han indicado generalmente, por el contrario, si se administran en una etapa temprana pueden aumentar la carga viral. En casos severos, o críticos relacionados con la tormenta de

citoquinas, podría recomendarse su uso aunque la opinión está dividida pues aún no existe un ensayo clínico que compruebe la seguridad de su uso junto con agentes antivirales, teóricamente esta combinación puede ser beneficiosa(10)(11).

La terapia antiviral es un tema en discusión debido a que la Cloroquina e Hidroxicloroquina fueron usadas en gran cantidad al inicio de esta pandemia, no obstante, se demostró en modelos animales que la Cloroquina no ayuda como profilaxis de infecciones virales en comparación al placebo. Estos dos fármacos no han demostrado ser beneficiosos en el tratamiento de COVID-19 en pacientes adultos, además, la seguridad en niños continúa sin demostrarse. Aún no se ha demostrado que algún agente antivírico sea eficaz, sin embargo, el Remdesivir es el antiviral preferido para el tratamiento en niños junto con el Oseltamivir, que por su mecanismo de acción de inhibir las neuraminidasas del virus de la influenza ha demostrado según estudios disminuir el tiempo de recuperación de los síntomas de infección por COVID 19 (12–14).

El Interferón Alfa, es un antiviral de amplio espectro utilizado generalmente para el tratamiento de bronquiolitis en niños, su mecanismo de acción es inhibir la síntesis del ARN y puede usarse en combinación con la Ribavirina que disminuye la replicación del virus. Para el tratamiento de COVID-19 se recomienda realizar nebulizaciones o el uso del spray nasal durante 5 a 7 días en la fase inicial de los síntomas (15). El compuesto de Lopinavir / Ritonavir, se encuentran dentro de los fármacos con efecto antiviral contra el covid19, de los cuales su eficacia fue in vitro en los coronavirus SARS y MERS. En base a la experiencia en adultos que hasta el momento aún continúa en estudio, se decidió emplearlos en la población infantil (16).

El Lopinavir es un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana potenciado con Ritonavir cuyo mecanismo de acción consiste en evitar el clivaje de la poliproteína Gag-Pol produciendo viriones inmaduros, el mismo tiene un metabolismo hepático, específicamente por la isoenzima CYP3A del citocromo P450. El Ritonavir al inhibir esta isoenzima lo que genera es un aumento en los niveles plasmáticos de Lopinavir, por lo que su concentración en la combinación de los fármacos es de 15 a 20 veces más alta que su potenciador. Las dosis recomendadas en pediatría se calculan de acuerdo al área de superficie corporal ≥ 0.5 a 0.8 se usa 200/50 mg, si es ≥ 0.8 a 1.2 300/75 mg, ≥ 1.2 a 1.4 o pacientes con más de 40 kg se usa 400/100 mg, \geq

1.4 500/125mg. Varios estudios mencionan que los principales efectos adversos relacionados al tratamiento son diarrea, náuseas, vómitos, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (17).

El Arbidol tiene un amplio espectro antiviral usado en la profilaxis y el tratamiento de la influenza; en base a investigaciones se estableció que es eficaz para el SARS-COV2 in vitro. Las dosis utilizadas en adultos son de 0,2 gr, dos veces al día durante 10 días ya que hasta el momento no existe pautas de dosificación en niños. Este fármaco debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática ya que su metabolismo es hepático; los principales efectos adversos asociados a su administración son náuseas, diarrea, mareos y aumento de las enzimas hepáticas (18).

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La expansión del coronavirus por el mundo no cesa, y actualmente el número de casos alcanza los 30 millones a nivel mundial. En Sudamérica según datos de la OMS (19) contamos con 7.32 millones de casos acumulados. Ecuador registra 122200 casos que han generado más de 11000 muertes. Según datos del Ministerio de Salud Pública (MSP) (20) el número de casos entre 0-15 años constituye un 2.7% del total siendo 3209. Pese a que la población pediátrica generalmente desarrolla síntomas leves, y en menor cantidad síntomas respiratorios graves, es importante definirlos, pues son aquellos que provocan la muerte del paciente.

La OMS (21) define un caso de neumonía grave como “Niños con tos o dificultad respiratoria y al menos uno de los signos siguientes: cianosis central o SpO2 <90%; dificultad respiratoria grave; signos de neumonía con un signo general de riesgo: incapacidad para mamar, letargo, inconsciencia o convulsiones”. El problema surge en que se ha demostrado que provoca una lesión pulmonar aguda por lo que es necesario implementar un tratamiento adecuado, y analizar pautas controversiales como el uso de la combinación de antivirales Lopinavir/Ritonavir, ambos inhibidores de la proteasa, recomendados inicialmente por la OMS, al momento sin evidencia científica para disminuir carga viral, complicaciones y estancia hospitalaria (22).

En esta revisión sistemática se analizan artículos científicos publicados desde marzo-septiembre 2020 en las bases de datos descritas posteriormente.

1.3. JUSTIFICACIÓN

Los motivos que llevaron a investigar la efectividad del tratamiento con antirretrovirales Lopinavir/Ritonavir en pacientes entre 0 a 16 años con infección por COVID19 se centra en que en este sector vulnerable, no se ha descrito la eficacia exacta de los agentes antivirales, por su mecanismo de acción y composición, deben ser manejados con cautela ya que de no ser efectivos en la terapéutica, los niños son mas propensos a presentar reacciones adversas que complican el cuadro clínico del paciente tales como erupción cutánea, síntomas gastrointestinales, hepatitis, hipercolesterolemia, hiperglucemia, neutropenia, trombocitopenia y QT prolongado (23).

La composición de la solución contiene aproximadamente en un 42% etanol 15% de propylene glycol por lo que no se deben administrar en prematuros (24). Pretendemos entonces ayudar a alertar sobre el riesgo/beneficio de esta terapia, así como generar conocimientos de que tan efectivo es para ayudar al tratamiento de una infección por COVID19 en niños.

Tabla 1. Acrónimo PICO

Paciente con problemas de interés	Intervención	Comparación o análisis	Resultado de interés clínico
Edad pediátrica entre 0 y 16 años.	Antivirales (Lopinavir/Ritonavir)	El uso de las terapias según su efectividad.	Disminuye la estancia hospitalaria. Identificar las características demográficas y epidemiológicas.

A continuación, surge la pregunta: **¿Cuál es la eficacia de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos con infección por COVID 19?**

CAPITULO II.

2. OBJETIVOS

2.1. GENERAL

Establecer la efectividad del tratamiento con antirretrovirales Lopinavir/Ritonavir en pacientes entre 0 a 16 años con infección por COVID 19.

2.2. ESPECÍFICOS:

- 1.** Identificar las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes entre 0 a 16 años con infección por COVID 19 que recibieron tratamiento con antirretrovirales Lopinavir/Ritonavir.
- 2.** Describir si el uso de antirretrovirales Lopinavir/Ritonavir en pacientes entre 0 a 16 años con infección por COVID 19 disminuye el tiempo de estancia hospitalaria.

CAPITULO III.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la investigación

Esta investigación de carácter Bibliográfica-documental, se realizará una revisión sistemática de la bibliografía existente sobre el uso de antirretrovirales Lopinavir/Ritonavir en pacientes entre 0 a 16 años con infección por COVID-19 en las bibliotecas digitales Scopus, Springer y Pubmed con las palabras clave (COVID-19, Pediatría, tratamiento, Niños, Lopinavir/Ritonavir) en artículos publicados entre marzo a septiembre 2020, posteriormente la información será evaluada por 2 revisores de forma independiente y excluyente uno del otro. Esta revisión sistemática va dirigida a quienes se encargan de la formulación de políticas y toma de decisiones, a quienes se encuentran investigando sobre este caso, a todos los profesionales de la salud y a la población en general.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión

3.2.1. Criterios de inclusión

- Documentos que incluyan sinónimos de las palabras más importantes descritos anteriormente.
- Documentos que estén incluidos en el periodo de tiempo de estudio.
- Documentos que valoren características demográficas y epidemiológicas, días de estancia hospitalaria o incidencia de complicaciones en sus resultados.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Estudios en pacientes mayores de 16 años.
- Artículos que no cuenten con evidencia Ia-IIb según la clasificación de Sackett
- Documentos que no incluyan tratamiento con antirretrovirales.
- Artículos que incluyen casos sospechosos

3.3. Estrategia de Búsqueda

Bases de datos: Scopus, Springer, PubMed

Palabras Claves: Se utilizó un vocabulario controlado con las palabras (COVID-19, Pediatría, tratamiento, Niños, Lopinavir/Ritonavir), (COVID-19, Pediatrics, treatment, Children, Lopinavir / Ritonavir).

Tabla 2 Tesauros

TESAURO			
COVID 19	PEDIATRÍA	TRATAMIENTO	LOPINAVIR/ RITONAVIR
Sars Cov2 SARS virus Coronavirus	Niños Adolescente Infante Bebe	Manejo Cura Medicación Prescripción Terapia Terapéutica	Antivirales

Fuente: thesaurus.com, Thesaurus MeSH y DeCS

Elaborado por: Andrea Cárdenas Sosoranga, Génesis Villarreal Ludeña

3.4. Script de Búsqueda

(COVID 19 OR COVID-19 OR SARS Cov 2 OR SARS virus OR coronavirus) AND (pediatrics OR children OR infant OR newborn OR child) AND (treatment OR management OR therapeutic OR medication OR therapy) AND ((Lopinavir AND Ritonavir) OR antiviral))

Idioma: inglés y español

Periodo de tiempo Marzo-septiembre 2020

Tipo de publicación: Artículos científicos indexados de tipo revisión, metanálisis, reporte de casos o revisión sistemática.

3.5. Síntesis y presentación de resultados

(MÉTODO PRISMA) El método prisma es una guía diseñada para garantizar la calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis asegurando una adecuada presentación y reproducibilidad de resultados. Se realizaron dos cuadros comparativos utilizando las siguientes variables: número de casos, promedio de estancia hospitalaria (Lopinavir/Ritonavir), prueba confirmatoria, estancia hospitalaria placebo, tratamientos añadidos, complicaciones, duración del tratamiento y dosis. Las variables de características demográficas y epidemiológicas utilizadas fueron: edad, sexo, enfermedades subyacentes, historia epidemiológica, porcentaje de hospitalización y severidad del caso.

CAPITULO IV.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterización de artículos científicos

La estrategia de búsqueda identifico 148 registros (28 de Pubmed, 50 de Scopus y 69 de Springer). De los cuales se excluyeron duplicados en las bases de datos dando un total de ciento treinta y cinco publicaciones.

También se excluyeron 2 documentos los cuales no correspondían al idioma establecido en esta revisión. Identificamos dos artículos adicionales en Google Scholar. Por lo tanto, 127 artículos de informes del tratamiento para COVID 19 en niños, de los cuales en base a los siguientes criterios fueron excluidos, tales como que la población analizada era mayor al rango de edad establecido (31 publicaciones), no contaban con la especificación del tratamiento prescrito (26 artículos), no especificaban dosis, duración y respuesta al tratamiento con Lopinavir/Ritonavir (36 publicaciones) y documentos no relacionados al tema de análisis (34 publicaciones) (Figura 1).

Por lo que, se incluyeron 6 artículos respecto a 108 pacientes, los cuales cumplen con determinar la estancia hospitalaria y las características demográficas y epidemiológicas en pacientes pediátricos entre 0 a 16 años con COVID 19; se resumen en las (tablas 4 y 5).

4.2. Riesgo de sesgo de selección de artículos

En base a los artículos incluidos se utilizó la declaración PRISMA que consta de 27 ítems para identificar el riesgo de selección de artículos. Los 6 artículos cumplieron hasta con 24 criterios. (Tabla 3)

Tabla 3 Riesgo de selección de estudios

N. ARTICULO	AUTOR(ES)	TÍTULO	JOURNAL RANKING	CRITERIOS PRISMA
1	García, et al.	Children in Critical Care Due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Experience in a Spanish Hospital.	Q1	20/27
2	Song, et al.	Clinical features of pediatric patients with coronavirus disease (COVID-19).	Q1	21/27
3	Qiu, et al.	Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study.	Q1	22/27
4	Shen et al.	Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China.	Q1	22/27
5	Storch de García et al.	Espectro clínico y factores de riesgo de enfermedad complicada en niños ingresados con infección por SARS-CoV-2.	Q3	24/27
6	Nieto et al.	SARS-CoV-2 and Streptococcus pneumoniae coinfection as a cause of severe pneumonia in an infant.	Q1	16/27

Elaborado por: Andrea Cárdenas S. y Génesis Villarreal L.

4.3. Características demográficas y epidemiológicas.

Describimos 108 pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado, de los cuales 64 fueron hombres (59%) y 44 (41%) mujeres. La edad de los pacientes varía con un rango de 0.5-16 años obteniéndose una edad media de 7.0 años de edad. Todos los artículos proporcionaron información sobre el tipo de exposición que tuvieron los pacientes. La más común fue el contacto con un caso confirmado o sospechoso 73 pacientes (67%). En 23 pacientes (21.2%) la forma de exposición fue desconocida. 12 pacientes tuvieron una historia de viaje o residencia en áreas endémicas (11%). La severidad de los casos varía en cada artículo siendo un total de 55 leves, 16 moderados 14 severos 23 asintomáticos (25-30).

García et al (25), en su estudio de 7 pacientes indica una mediana de edad de 8.3 años y una media de 7.5, y la relación hombre/mujer es de 4/3. Además, uno de sus pacientes si presentó una enfermedad subyacente pues previamente recibió un trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas. Se hospitalizó a todos los pacientes, pese a que 4 tuvieron una enfermedad leve 2 moderadas y 1 severa. No se describió la forma de contagio de ningún paciente (Tabla 4).

En el artículo de Song et al (26), se describen 16 pacientes, la mediana de edad fue de 8.5 con un rango de 1-14 años, el sexo masculino fue el más prevalente al representar 10 casos, la forma de contacto más frecuente en 12 pacientes fue el contacto con un caso sospechoso o confirmado y 4 refirieron una historia de viaje o residencia en áreas endémicas. La severidad de los casos fue 5 asintomáticos y 11 presentaron enfermedad leve. Qiu, et al (27). menciona que el (22%) ocho pacientes tuvieron 2 formas de exposición, un contacto con un caso confirmado o sospechoso además de una historia de viaje y residencia en área endémica. El porcentaje de hospitalización fue del 100% en los casos descritos.

Shen et al (28). el cual incluye a 9 pacientes con una mediana de edad de 8 años, tres fueron de sexo masculino y seis mujeres, ninguno de ellos refiere antecedentes patológicos personales y fueron hospitalizados en un 100%. La severidad de los casos fue 2 asintomáticos, 5 leves, 2 moderados. Este estudio menciona que la forma de contagio fue de 6 pacientes que tuvieron contacto con un caso sospechoso o confirmado y tres de los que se desconoce su forma de exposición al virus.

Storch de Gracia (29), describe 39 casos con una mediana de edad de 9 años, ningún paciente refirió antecedentes patológicos personales, a pesar de esto el 100% fue hospitalizado. Las manifestaciones clínicas fueron leves en 24 pacientes, 3 moderados y 12 con enfermedad severa, al realizarse la historia clínica 12 no conocían la forma de contagio, pero 27 refirieron tener contacto con un caso confirmado. Nieto et al (30). reporta un caso clínico de un paciente de 8 meses de edad sin antecedentes personales de importancia, con enfermedad severa. Sin embargo, el tipo de exposición al virus fue desconocida.

4.4. Estancia Hospitalaria

En la comparación de los 6 artículos, se tomó en cuenta la estancia hospitalaria en aquellos pacientes que recibieron terapia antiviral con LPV/RTV, la cual fue una media de 14,8 días y aquellos en quienes se administró placebo con una media de 6,5 días. Además, se describe los tratamientos añadidos que pueden ayudar en la disminución de complicaciones y el promedio de la estadía hospitalaria. Todos los casos incluidos se realizaron como prueba confirmatoria RT-PCR, uno utilizó como método adicional el cultivo y aislamiento de partículas SARS-Cov2 (26). García et al (25) menciona que en seis de siete casos recibieron Lopinavir/Ritonavir con una estancia hospitalaria promedio de 12 días en contraste con los 2 días que permanecieron hospitalizados quienes recibieron placebo.

Los fármacos administrados adicionalmente fueron Azitromicina (6/7), Corticosteroides (5/7) e Hidroxicloroquina (6/7). Se administraron Remdesivir, Inmunoglobulinas y Tocilizumab al paciente con trasplante previo de células madre hematopoyéticas. Se administró heparina profiláctica de bajo peso en (2/7). Un caso utilizó metilprednisolona debido a la presencia de trombosis masiva. Las complicaciones que presentaron fueron inestabilidad hemodinámica, cetoacidosis diabética y síntomas neurológicos. No se especifica la dosis o duración del tratamiento administrado (25).

En el estudio de Song et al (26), cuatro de 16 casos se administró esta terapia antiviral Lopinavir/ Ritonavir por vía oral, dos veces al día durante 1 semana obteniendo una estancia hospitalaria de 19 días a diferencia de aquellos que recibieron placebo, quienes permanecieron hospitalizados 9 días. Todos los niños recibieron algún tipo de terapia adicional de la siguiente manera: Medicina tradicional china (MTC), Azitromicina de forma oral e intravenosa (una vez al día durante 3-5 días), Oseltamivir (oral, dos veces al día durante 5 días), Arbidol (oral, dos veces al día durante 5 días), Cefamandol (infusión intravenosa, dos veces al día para 7-12 días).

Qui et al (27). reporta 36 casos confirmados y en catorce se administró jarabe de Lopinavir-Ritonavir dos veces al día por 6 días. Estos pacientes tuvieron una estancia hospitalaria de 15 días, y quienes recibieron placebo permanecieron hospitalizados 12 días.

Quinxue et al (28). Administró Lopinavir/Ritonavir en 9 de 246 pacientes, 6 de ellos lo recibieron acompañados de antibioticoterapia con Azitromicina y uno recibió Metilprednisolona, obteniendo una estancia hospitalaria de 16 días. En quienes no se administró ninguna terapia adicional permanecieron hospitalizados 14 días. Ningún niño recibió tratamiento con placebo.

Storch de Gracia (29). identifica 10 de 39 pacientes que recibieron tratamiento con Lopinavir/ Ritonavir, quienes tuvieron una estancia hospitalaria de 10 días, existe una diferencia significativa con aquellos que solo recibieron tratamiento con placebo que permanecieron hospitalizados durante 3 días. Los tratamientos adicionales incluyeron Hidroxicloroquina, Heparina, Azitromicina, Corticosteroides, Tocilizumab, Inmunoglobulinas. Los niños presentaron complicaciones durante su terapéutica como: Disfunción miocárdica aguda, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, fallo renal agudo, encefalitis.

Por último, en el estudio de Nieto (30). es el reporte de un caso clínico que describe un recién nacido que permaneció hospitalizado durante 18 días, quien recibió Lopinavir/Ritonavir a dosis de 12/3 mg / kg / 12 horas durante 9 días, además presentó derrame pleural por lo que ingreso a la sala de cuidados intensivos pediátrico donde recibió Azitromicina, Hidroxicloroquina, Cefotaxima, Clindamicina hasta su séptimo día, 24 horas después, en hospitalización presento una dificultad respiratoria moderada y se evidenció una neumonía necrotizante por lo que reingreso a cuidados intensivos y se cambió la antibioticoterapia a Linezolid y Meropenem.

CAPITULO V.

5. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se reporta información de 108 niños incluidos en 6 artículos, de los cuales 44 niños dentro de su tratamiento recibieron los fármacos Lopinavir/Ritonavir (LPV/RT). Estos antivirales son del grupo inhibidores de la proteasa utilizados generalmente para el tratamiento de VIH. El Ritonavir actúa como potenciador del Lopinavir ya que inhibe su metabolismo aumentando así sus niveles plasmáticos. Las dosis recomendadas según el peso son: 12 mg / 3 mg / kg cada doce horas, en aquellos con un peso entre 7 a 15 kg, para aquellos con peso corporal

de 15 a 40 kg la dosis es 10 mg / 2,5 mg / kg cada 12 horas; y aquellos con peso corporal de 40 kg o más, se pueden administrar 400 mg / 100 mg dos veces al día, durante 1 a 2 semanas (18,31).

Su uso es controversial posterior a realizarse un estudio en la población adulta el cual demostró que no se observó ningún beneficio más allá del tratamiento estándar contra el virus SARS-Cov2 (22). Sin embargo, no se ha establecido un consenso pediátrico sobre si se debe o no continuar su uso. Generalmente en pediatría se acostumbra que los medicamentos sean previamente estudiados en la población adulta, al no ser así, esta pandemia genera un desafío ya que la información sobre antivirales en niños es muy limitada y en la actualidad no se ha realizado ningún ensayo clínico para evaluar estos fármacos.(32,33)

Al mencionar que la infección por COVID 19 en niños es generalmente auto limitada pone en duda sobre si los beneficios de antivirales son realmente mayores a los posibles daños. Los efectos adversos que el Lopinavir/Ritonavir puede generar es una prolongación del intervalo QT Y PR o bloqueos auriculoventriculares de segundo y tercer grado, especialmente en pacientes con predisposición como lo son niños con hipokalemia o síndrome de QT largo (34). El metabolismo de LPV/RT es hepático por lo que debe usarse con precaución y está contraindicado en insuficiencia hepática dependiendo su grado de severidad (24).

En los 6 estudios que hemos planteado una comparación no presentan datos de mortalidad pese a presentar casos que van desde leves a severos. La mortalidad y morbilidad en niños es menor, aunque no se han encontrado diferencias en la carga viral en comparación a un adulto, esto se explica con la hipótesis planteada por Carsetti (35). Esta hipótesis propone que la razón es, que el sistema inmunológico pediátrico siempre está preparado para patógenos nuevos ya que presentan anticuerpos IgM innatos y la habilidad de generar anticuerpos naturales altamente reactivos, otro factor que influye es que los niños generalmente no presentan comorbilidades y tienen un potencial regenerativo pulmonar más eficiente que en los adultos (35,36). A pesar de las características demográficas y epidemiológicas, de

acuerdo a informes iniciales, aún de esta forma el resultado puede ser distinto a lo esperado.

Las comorbilidades en la población pediátrica, no son tan prevalentes, sin embargo, no se pueden descartar completamente debido a que la obesidad, pese a ser un factor de riesgo adquirido, se ha reportado en varios casos de niños hospitalizados (37,38). Así también, las enfermedades subyacentes como las mencionadas en la (tabla 3). Hasta el momento los estudios no han podido determinar la susceptibilidad según el sexo debido a que el número de pacientes estudiados no ha sido significativo, no obstante en los 108 pacientes que hemos analizado si se ha notado un predominio de pacientes masculinos (39).

En relación a nuestros resultados, un estudio realizado por Chen et al. (40) analiza 341 pacientes, el 53.2% recibió tratamiento antiviral con un rango de edad de 4-14 años y una mediana de 7 años; menciona que la proporción de género fue de 183 hombres y 158 mujeres además la exposición a la fuente de transmisión más frecuente en un 66% es por contacto con familiares infectados por COVID-19 seguida de la exposición a un área endémica en el 28.9% (37,41). Como consecuencia nuestros resultados se relacionan con la información obtenida, a pesar de ello, es necesario mencionar que en la población pediátrica varios casos desconocen su forma de exposición.

Las manifestaciones clínicas en los niños son inespecíficas, aunque los síntomas del tracto respiratorio superior continúan siendo los más frecuentes entre ellos tos, fiebre y rinorrea. Se pueden presentar síntomas gastrointestinales como dolor abdominal y diarrea (42). De acuerdo con la gravedad de la enfermedad puede existir erupción cutánea signos de shock, daño miocárdico y presencia de aneurismas en la arteria coronaria, siendo estos últimos más frecuentes en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (43).

Dependiendo la severidad de las manifestaciones clínicas la Organización Mundial de la Salud (21, 27) las clasifica en leve, moderado, severo y crítico. Sin embargo, en la descripción de los 108 casos, 55 fueron leves, esto tiene una relación directa con la estancia hospitalaria, pues la mayoría de pacientes que recibieron terapia antiviral

eran casos moderados, por lo que su estancia hospitalaria iba a ser mayor a quienes recibieron placebo. Además, las terapias adicionales implementadas pueden haber interferido en los resultados. Shen et al (28). permite una comparación directa pues usa LPV/RT en todos sus 9 pacientes, a excepción de 3 en quienes no adiciona ninguna terapia y en los 6 restantes administra Azitromicina Y Metilprednisolona. Llama la atención que en quienes recibieron solo LPV/RT durante 14 días la estancia hospitalaria fue de 14 días frente a los 16 días de aquellos que administraron antibioticoterapia y corticoides, pese a esto la población estudiada es tan pequeña que no permite un resultado fiable (38).

Por el contrario, García et al (25), y Song et al (26), pese a que la mayoría de sus casos fueron leves la estancia hospitalaria fue de 12 y 19 días en quienes recibieron esta terapia durante 7 días, en comparación al placebo que permanecieron durante un promedio de 2 y 9 días respectivamente. Nieto (30) reporta un caso clínico severo con una estancia hospitalaria de 18 días y administró antivirales por 9 días.

Para poder establecer una comparación directa sobre si hay o no una disminución de la estancia hospitalaria, se debe tomar en consideración que el rango aproximado es de 4-14 días (6,7). La media de quienes recibieron tratamiento con LPV/RT en los 6 artículos fue de 14.8 días, contrastando con la media de 6.5 de quienes recibieron placebo, lo que demuestra que no hay una disminución significativa en la estancia hospitalaria en niños, aun así las complicaciones descritas en los cuadros clínicos no son severas y no se relacionan con los efectos adversos de los fármacos, aunque se debe relacionar factores como la severidad del caso, tratamientos añadidos y enfermedades subyacentes que no permiten establecer una comparación precisa sobre la efectividad de este tratamiento (45).

En relación a otros antivirales se han planteado comparaciones pues en Zheijian, un estudio con 36 niños indicó que al 61% se les administró únicamente Interferón alfa y el 39% recibió LPV/RT la diferencia en la estancia hospitalaria, fue que los primeros permanecieron un rango de (10-16 días) y en aquellos que recibieron LPV/RT fue de (12-20 días). A pesar de los resultados hay que considerar que quienes recibieron Interferón alfa generalmente eran casos leves, por lo que esto puede ser la causa de la diferencia. En comparación a las características sociodemográficas el estudio incluyó 13 pacientes femeninos y 23 masculinos (27).

Liu et al (46).reporta 6 casos, en todos se usó el antiviral Oseltamivir y en 2 de ellos se agregó Rivabirina, la estancia hospitalaria tuvo una media de 7.5 días a diferencia de nuestros resultados donde se obtuvo una media de 14.8 días, sin embargo, no describe la severidad de los mismo por lo que no se puede plantear una conclusión con respecto al tratamiento recibido. Este estudio es importante pues a diferencia de otros las características sociodemográficas muestran un predominio en el sexo femenino siendo 4 mujeres y 2 varones. Además, la exposición al virus más frecuente fue por residencia en área endémica. Es necesario recalcar que hasta realizar un análisis no se debe descartar otros agentes antivirales (47).

5.1. Limitaciones

Esta revisión presenta varias limitaciones debido a que no existe la evidencia necesaria para establecer resultados concluyentes y la información obtenida puede estar influenciada por la terapia adicional administrada a cada paciente. Además, los datos presentados sobre este tratamiento experimental son únicamente descriptivos por lo que la seguridad y efectividad todavía debe ser demostrada por un ensayo clínico controlado. Tampoco fue posible relacionar la carga viral con la mejoría clínica debido a falta de realización de la misma por falta de material, además de una descripción poco detallada de las pautas terapéuticas implementadas. Pese a esto, la incidencia de casos pediátricos es baja, por lo que nuestro estudio es un avance para la descripción de características epidemiológicas y el tratamiento con los fármacos Lopinavir/Ritonavir.

5.2. Implicaciones

Dentro de la práctica clínica esta revisión permite una valoración del riesgo-beneficio en el uso de estos antirretrovirales generando consciencia de los fármacos y sus posibles efectos adversos dependiendo la edad del paciente, a pesar de que no demuestran una disminución de la estancia hospitalaria. El tomar medidas de bioseguridad y la educación al núcleo familiar con respecto a la transmisión del virus es mandatorio, por la razón de que aquí se presenta el mayor riesgo de contagio en niños. Es necesario continuar investigando acerca de los tratamientos que siguen en controversia, pues hasta el momento no se ha establecido un tratamiento definitivo para el COVID 19 en la población adulta y peor aún en la pediátrica.

CAPITULO VI.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

- Se logró establecer las características demográficas y epidemiológicas en los artículos en estudio llegando a la conclusión que el sexo masculino fue predominante en relación con el sexo femenino, la edad media de pacientes pediátricos con infección por COVID-19 es de 7 años. Respecto a la epidemiología se determinó que la principal fuente de contagio fue por contacto con un caso confirmado o sospechoso, generalmente es un familiar.
- Los antirretrovirales Lopinavir/Ritonavir no lograron disminuir la estancia hospitalaria de los pacientes en comparación al placebo, los resultados fueron una media de 14 días frente a los 7 días respectivamente.

6.2. Recomendaciones

La infección por el virus Sars-cov2 es una enfermedad reciente, en la que la población pediátrica no es tan susceptible como los adultos, razón por la que no se han realizado estudios necesarios para establecer un tratamiento eficaz. Es fundamental establecer diferencias entre las manifestaciones clínicas entre niños y adultos debido a que puede pasar desapercibido el diagnóstico de varios casos. Además, se deberían realizar ensayos clínicos controlados con una población más extensa a nivel mundial para poder llegar a un consenso sobre el tratamiento en COVID 19 en niños, buscando siempre el bienestar del paciente.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 17 de marzo de 2020 [citado 16 de octubre de 2020];323(11):1092. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761043>
2. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* [Internet]. 5 de febrero de 2020 [citado 16 de octubre de 2020];1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7091166/>
3. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* [Internet]. 2020 [citado 16 de octubre de 2020];109(6):1088-95. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apa.15270>
4. Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, Kaavya J, Senthil Kumar N, Laldinmawii G, et al. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients - is it mandatory? *Sci Total Environ* [Internet]. 10 de agosto de 2020 [citado 16 de octubre de 2020];729:139021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184970/>
5. Eastin C, Eastin T. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *J Emerg Med* [Internet]. abril de 2020 [citado 16 de octubre de 2020];58(4):712-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266747/>
6. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 16 de octubre de 2020];174(9):868-73. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2766037>
7. Wati DK, Manggala AK. Overview of management of children with COVID-19. *Clin Exp Pediatr* [Internet]. 17 de julio de 2020 [citado 16 de octubre de 2020];63(9):345-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462825/>
8. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 22 de abril de 2020;
9. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine* [Internet]. julio de 2020 [citado 16 de octubre de 2020];24:100433. Disponible en: <https://scholars.uthscsa.edu/en/publications/covid-19-in-7780-pediatric-patients-a-systematic-review>

10. Ni S-Q, Fu Q-B, Shou X-Y, Shu Q. Take precautions beforehand: calling for clinical trials of pediatric drugs for treating coronavirus disease 2019. *World J Pediatr* [Internet]. 25 de marzo de 2020 [citado 16 de octubre de 2020];1-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7100427/>
11. Bousquet J, Akdis CA, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I, et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy* [Internet]. 2020 [citado 18 de noviembre de 2020];75(10):2440-4. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14302>
12. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 7 de mayo de 2020 [citado 16 de octubre de 2020];25(18). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219028/>
13. Campbell JI, Ocwieja KE, Nakamura MM. A Call for Pediatric COVID-19 Clinical Trials. *Pediatrics* [Internet]. agosto de 2020 [citado 18 de noviembre de 2020];146(2):e20201081. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2020-1081>
14. Coenen S, Velden AW van der, Cianci D, Goossens H, Bongard E, Saville BR, et al. Oseltamivir for coronavirus illness: post-hoc exploratory analysis of an open-label, pragmatic, randomised controlled trial in European primary care from 2016 to 2018. *Br J Gen Pract* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 18 de noviembre de 2020];70(696):e444-9. Disponible en: <https://bjgp.org/content/70/696/e444>
15. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* [Internet]. 7 de febrero de 2020 [citado 18 de noviembre de 2020];1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090771/>
16. Giuseppe G, Terán CG, Martínez A, Volz A. Covid-19, una mirada desde la pediatría. *Gaceta Médica Boliviana* [Internet]. agosto de 2020 [citado 18 de noviembre de 2020];43(1):56-66. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1012-29662020000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
17. Infectología | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/category/pediamecum/infectologia?page=5>
18. Wang Y, Zhu L-Q. Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019. *World J Pediatr* [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 16 de octubre de 2020];1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090514/>
19. PAHO COVID-19 RESPONSE [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>

20. El MSP informa: Situación coronavirus Covid-19 (10-09-2020) – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-publica-del-ecuador-msp-informa-situacion-coronavirus/>
21. WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-spa.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331660/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-spa.pdf>
22. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 7 de mayo de 2020 [citado 18 de septiembre de 2020];382(19):1787-99. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001282>
23. Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. *Indian J Pediatr* [Internet]. 27 de abril de 2020 [citado 6 de octubre de 2020];1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183927/>
24. Wang Y, Zhu L-Q. Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019. *World J Pediatr* [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 6 de octubre de 2020];1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090514/>
25. García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Martínez de Azagra-Garde A, Nieto-Moro M, Iglesias-Bouzas MI, García-Teresa MÁ, et al. Children in Critical Care Due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Experience in a Spanish Hospital. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. agosto de 2020 [citado 21 de octubre de 2020];21(8):e576-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255394/>
26. Song W, Li J, Zou N, Guan W, Pan J, Xu W. Clinical features of pediatric patients with coronavirus disease (COVID-19). *J Clin Virol* [Internet]. junio de 2020 [citado 21 de octubre de 2020];127:104377. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195294/>
27. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 21 de octubre de 2020];20(6):689-96. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30198-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30198-5/abstract)
28. Shen Q, Guo W, Guo T, Li J, He W, Ni S, et al. Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China. *Pediatric Pulmonology* [Internet]. 2020 [citado 21 de octubre de 2020];55(6):1424-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24762>
29. Storch-de-Gracia P, Leoz-Gordillo I, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada-Pellitero S, et al. Espectro clínico y factores de riesgo de enfermedad complicada

- en niños ingresados con infección por SARS-CoV-2. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 31 de agosto de 2020 [citado 21 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7457908/>
30. Nieto-Moro M, Ecclesia FG, Tomé-Masa I, Caro-Patón GDL, Leoz-Gordillo I, Cabrero-Hernández M, et al. SARS-CoV-2 and *Streptococcus pneumoniae* coinfection as a cause of severe pneumonia in an infant. *Pediatric Pulmonology* [Internet]. 2020 [citado 21 de octubre de 2020];55(9):2198-200. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24916>
 31. Shi Q, Zhou Q, Wang X, Liao J, Yu Y, Wang Z, et al. Potential effectiveness and safety of antiviral agents in children with coronavirus disease 2019: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med* [Internet]. mayo de 2020 [citado 9 de noviembre de 2020];8(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290634/>
 32. Garcia-Prats AJ, Salazar-Austin N, Conway JH, Radtke K, LaCourse SM, Maleche-Obimbo E, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pharmacologic Treatments for Children: Research Priorities and Approach to Pediatric Studies. *Clin Infect Dis* [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa885/5864500>
 33. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. julio de 2020;179(7):1029-46.
 34. Koçak G. Evaluation and follow-up of pediatric COVID-19 in terms of cardiac involvement: A Scientific Statement from the Association of Turkish Pediatric Cardiology & Pediatric Cardiac Surgery. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 4 de noviembre de 2020]; Disponible en: <http://www.anatoljcardiol.com/jvi.aspx?pdiref=anatoljcardiol&plng=eng&un=AJC-36559>
 35. Rabinowicz S, Leshem E, Pessach IM. COVID-19 in the Pediatric Population—Review and Current Evidence. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 19 de septiembre de 2020 [citado 4 de noviembre de 2020];22(11):29. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11908-020-00739-6>
 36. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Mortari EP, Zumla A, Ippolito G, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *The Lancet Child & Adolescent Health* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 4 de noviembre de 2020];4(6):414-6. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30135-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30135-8/abstract)
 37. Hon KLE, Leung KKY. Pediatric COVID-19: what disease is this? *World J Pediatr* [Internet]. 17 de junio de 2020 [citado 4 de noviembre de 2020];1-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7297931/>
 38. Du H, Dong X, Zhang J, Cao Y, Akdis M, Huang P, et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status.

- Allergy [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2020];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14452>
39. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol* [Internet]. 15 de abril de 2020 [citado 4 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228385/>
 40. Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID-2019 for pediatricians. *Pediatric Pulmonology* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2020];55(5):E1-4. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24734>
 41. Guo C-X, He L, Yin J-Y, Meng X-G, Tan W, Yang G-P, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Medicine* [Internet]. 6 de agosto de 2020 [citado 4 de noviembre de 2020];18(1):250. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01719-2>
 42. Leung C. Clinical characteristics of COVID-19 in children: Are they similar to those of SARS? *Pediatric Pulmonology* [Internet]. 2020 [citado 4 de noviembre de 2020];55(7):1592-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24855>
 43. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 | Adolescent Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767209>
 44. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kociolek LK. Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 9 de noviembre de 2020];174(9):902. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2768952>
 45. Liu C, He Y, Liu L, Li F, Shi Y. Children with COVID-19 behaving milder may challenge the public policies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 9 de noviembre de 2020];20(1):410. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02316-1>
 46. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 02 de 2020;382(14):1370-1.
 47. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. mayo de 2020 [citado 9 de noviembre de 2020];39(5):355-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158880/>

7. ANEXOS

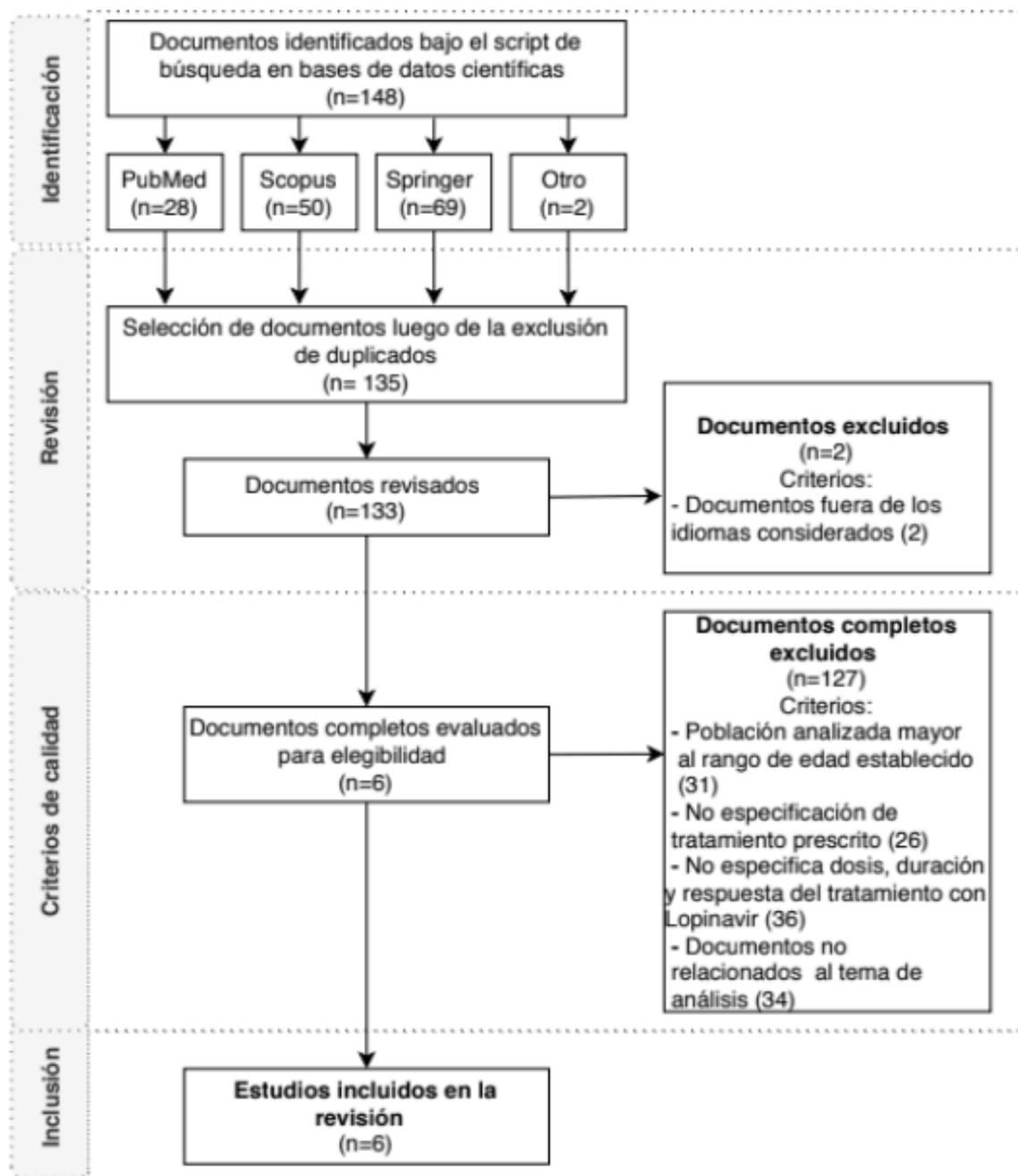


Figura 1 Diagrama de Flujo PRISMA para selección de artículos

Elaborado por: Andrea Cárdenas S. y Genesis Villarreal L.

Tabla 4 Características Demográficas y Epidemiológicas

Autor	Edad (años)	Hombre/ Mujer	Enfermedades Subyacentes	Historia Epidemiológica			Hospitalización No%	Severidad
				Historia de viaje o residencia en áreas endémicas	Contacto con un contacto confirmado o sospechoso	Desconocido		
García, et al(25).	Mediana 8.3 Media 7.5 Rango (0.5-16)	4/3	Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (1)			7/7	100%	4 leve 2 moderado 1 Severo
Song, et al(26).	Mediana 8.5 Rango (1-14)	10/6	No	4	12		100%	5 (31,3%) asintomático 11 (68,8%) enfermedad leve.
Qiu, et al(27).	Media: 8.3 Rango (0-16)	23/13	No	12(33%)	32 (89%) 8 (22%) pacientes tuvieron ambas		100%	10 asintomático 17 leve 9 moderado
Shen et al(28).	Mediana:8 Rango (1-14)	3/6	No		6	3	100%	2 asintomáticos 5 leves, 2 moderados.
Storch de García et al(29).	Mediana:9 Rango (12días a 16 años)	23/16	No		27	12	100%	24 leve 3 moderados 12 severos
Nieto et al(30).	0.8	1/0	No			1/7	100%	Severo

Tabla 5. Estancia Hospitalaria

Autor	Número de casos	Estancia hospitalaria promedio (Lopinavir – Ritonavir)	Prueba confirmatoria	Estancia hospitalaria placebo	Tratamientos añadidos	Complicaciones	Duración de tratamiento	Dosis
García, et al(25)	6/7	12 días	(RT-PCR)	2	Hidroxiclороquina Heparina Azitromicina Inmunoglobulinas Tocilizumab Metilprednisolona Remdesivir	Inestabilidad hemodinámica (1) Cetoacidosis diabética (1) Síntomas neurológicos (1)	—	—
Song, et al(26).	4/16	19 días	-(RT-PCR) -Cultivo y aislamiento de partículas de SARSCov-2	9	Oseltamivir Medicina tradicional china Azitromicina Arbidol Cefamandol	—	7 días	Vía Oral 2 veces en el día
Qiu, et al(27).	14/36	15 días P=0.017 14 días	(RT-PCR)	12 días	Interferón alfa (14) No recibieron (3)	—	6 días	Jarabe 2 veces al día
Shen, et al(28).	9/9	16 días	(RT-PCR)	—	Azitromicina (5) Meprednisona (1)	—	14 días	10 / 2,5 mg / kg dos veces al día, vía oral
Storch de Gracia et al(29).	10/39	10 (5-22)	(RT-PCR) nasofaríngeo	3 (2-8)	Hidroxiclороquina Heparina Azitromicina Inmunoglobulinas Tocilizumab Corticoesteroides	Disf. Miocárdica Aguda 4/12 Sd. Distress Respiratorio Agudo 3/12 Fallo Renal Agudo 2/12	—	—
Nieto et al(30).	1	18 días	(RT-PCR)	—	Azitromicina Hidroxiclороquina Cefotaxima Clindamicina Linezolid Meropenem Metilprednisolona	Derrame Pleural	9 días	12/3 mg / kg / 12 h

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, ANDREA JANELLIS CARDENAS SOSORANGA, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No.0704419308** y **GENESIS EYLEEN VILLARREAL LUDEÑA**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No.1105230641**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación: **“REVISION SISTEMATICA: EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTIRRETROVIRALES LOPINAVIR/RITONAVIR EN PACIENTES ENTRE 0 A 16 AÑOS CON INFECCION POR COVID 19.”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de noviembre del 2020



ANDREA JANELLIS CARDENAS S.
0704419308



GENESIS EYLEEN VILLARREAL L.
1105230641