

Recomendaciones para la sospecha diagnóstica y manejo del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2.

Abri 2021

Recommendations for the suspected diagnosis and management of Multisystemic Inflammatory Syndrome (MIS-C) in the context of a SARS-CoV-2 pandemic.

April 2021

Giannina Izquierdo¹, Fernanda Cofré², Cecilia Poli³, Luis Delpiano⁴, Natalia Conca⁵, Patricia Verdugo⁶, Patricia Alvarez⁷, Valeria Acevedo⁷ y Lorena Tapia⁸

Los autores no refieren conflictos de interés.

¹Infectóloga. SOCHINF. Hospital Exequiel González Cortés, Hospital Barros Luco Trudeau. Universidad de Chile.

²Infectóloga. SOCHINF. Hospital Roberto del Río, Hospital San José.

³Inmunóloga y Reumatóloga (PhD). SOCHIRE. Hospital Roberto del Río, Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo.

⁴Infectólogo. SOCHINF. Hospital Clínico San Borja Arriarán.

⁵Infectóloga. SOCHINF. Hospital Luis Calvo Mackenna. Universidad de Chile.

⁶Hematóloga. SOCHIPE. SOCHIHEM. Hospital Roberto del Río. Universidad de Chile.

⁷Cardióloga. SOCHICAR. Hospital Roberto del Río. Universidad de Chile.

⁸Infectóloga. Virológa (PhD). SOCHINF. Hospital Roberto del Río. Universidad de Chile.

Resumen

El síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 (SIM-COVID-19) es una complicación post-infecciosa descrita en niños y adolescentes con antecedente de exposición a SARS-CoV-2. Su potencial de evolución clínica grave, con compromiso hemodinámico y de falla de múltiples órganos lo convierten en una identidad que requiere de sospecha temprana, rápido diagnóstico y manejo adecuado, incluyendo terapia intensiva en la mayoría de los casos. Las siguientes recomendaciones recopilan información de la literatura científica, de la experiencia nacional en este año de pandemia y han sido consensuadas con expertos. Se presentan como guías de manejo de modo de facilitar el trabajo de equipos de salud a cargo de la atención pediátrica.

Palabras clave: SIM-C; COVID-19; SARS-CoV-2; pediatría.

Abstract

Multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (MIS-C) is a post-infectious complication described in children and adolescents with previous exposure to SARS-CoV-2. Because of its potential to evolve to severe disease -including cardiovascular impairment and multiple organ failure- it requires a prompt diagnosis and appropriate management, including intensive care for most cases. These guidelines compile recent information from scientific literature, from our local clinical experiences during the past pandemic year, and have been discussed by experts. The recommendations provided are meant to help the clinical work of health teams attending the pediatric population.

Keywords: MIS-C; COVID-19; SARS-CoV-2; pediatrics.

Correspondencia a:

Lorena Tapia Faúndes
ltapia@med.uchile.cl

Introducción

La infección por SARS-CoV-2 en pediatría representa, según distintos reportes, un 10% del total de casos de COVID-19. La infección aguda en niños y adolescentes es de características más leves, con menores porcentajes de hospitalización (2,04%) y de letalidad (0,07%) (Informe Epidemiológico COVID-19 en niños y niñas, marzo 2021, MINSAL). Sin embargo, han sido reportados cuadros clínicos de gravedad variable caracterizados por fiebre, compromiso hemodinámico (incluido *shock*) y de otros órganos, con algunos elementos de enfermedad de Kawasaki (EK) en niños y adolescentes con historia de exposición a SARS-CoV-2, emergiendo como una nueva entidad nosológica con sustrato de hiper-respuesta inflamatoria.

Esta nueva entidad clínica se conoce como síndrome inflamatorio multisistémico (SIM-COVID-19) y puede presentarse como complicación post infecciosa asociada a infección por SARS-CoV-2. Frente a la aparición y aumento de número de casos de pacientes pediátricos

graves, en abril del 2020, el Colegio Real de Reino Unido (RCPH: Royal College of Paediatrics and Child Health); el Centro de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) de Estados Unidos de América y la Organización Mundial de la Salud (OMS) propusieron distintas definiciones para el diagnóstico de SIM-COVID-19 (Tabla 1).

En el último informe epidemiológico, y hasta el 23 de marzo de 2021, se han notificado oficialmente 174 casos de SIM-COVID-19 en Chile, 22 este año 2021. El 56,9% corresponde a hombres, con una mediana de edad de seis años, y con tres fallecidos, determinando una tasa de letalidad de 1,7%.

Para su enfrentamiento, es primordial el reconocimiento precoz, derivación oportuna y manejo multidisciplinario hospitalizado en centros de alta complejidad.

Estas recomendaciones, en su segunda versión, están confeccionadas en base a la evidencia científica disponible, consensuada con opiniones de expertos y pudieran ir variando en la evaluación, caso a caso, y en la medida que se disponga de mayor evidencia.

Tabla 1. Denominaciones y características clínicas de SIM-COVID-19

	RCPH	CDC	OMS
Denominación	Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado con COVID-19	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a enfermedad COVID-19	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19
Fecha publicación	1 de mayo de 2020	14 de mayo de 2020	15 de mayo de 2020
Edad	Niños	< 21 años	0 - 19 años
Fiebre	Persistente > 38,5°C	Fiebre > 38°C por ≥ 24 h o fiebre subjetiva ≥ a 24 h	Fiebre ≥ 3 días
Hallazgos clínicos	Disfunción de órganos única o múltiple (<i>shock</i> , compromiso cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal, neurológico)	Evidencia de inflamación de laboratorio (*), enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización con compromiso multisistémico (≥ 2) de órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)	Y dos de las siguientes: - Exantema o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación muco-cutánea - Hipotensión arterial o <i>shock</i> - Compromiso cardíaco - Evidencia de coagulopatía - Compromiso gastrointestinal agudo Y elevación de marcadores de inflamación (PCR; PCT; VHS)
Criterios de exclusión	Sepsis bacteriana, <i>shock</i> tóxico estafilocócico o estreptocócico, infecciones asociadas con miocarditis como enterovirus	Diagnóstico alternativo plausible	Sepsis bacteriana, <i>shock</i> tóxico estafilocócico o estreptocócico
Evidencia de infección por SARS-CoV-2	RPC SARS-CoV-2 (+) o (-)	Infección por SARS-CoV-2 diagnosticada por RPC, serología o antígeno o exposición a COVID-19 dentro de 4 semanas previo al inicio de síntomas	Evidencia de COVID-19 (RPC, antígeno o serología (+)) o contacto probable con pacientes con COVID-19

RCPH: Royal College of Paediatrics and Child Health; CDC: Center of Disease Control; WHO: World Health Organization. RPC: reacción de polimerasa en cadena. *Incluye entre otros, uno o más de los siguientes: proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VHS), fibrinógeno, procalcitonina (PCT), dímero D, ferritina, deshidrogenasa láctica (LDH), interleuquinas 6 (IL-6) elevados, neutrofilia, linfopenia e hipalbuminemia.

Diagnóstico

Criterios de sospecha diagnóstica

Considerando la evidencia obtenida y la experiencia clínica local durante el primer año de pandemia, este grupo de trabajo sugiere la siguiente definición:

- Fiebre ≥ 3 días* con DOS de los siguientes criterios:
 - Exantema o conjuntivitis bilateral no supurativa y/o afectación mucocutánea
 - Hipotensión arterial o *shock*
 - Disfunción miocárdica y/o elevación de parámetros de daño miocárdico (troponinas y/o Pro BNP)
 - Coagulopatía (alteración del tiempo de protrombina, TTPA, elevación del dímero D ($> 1.500 \mu\text{g/L}$)
 - Afectación gastrointestinal (vómitos, diarrea o dolor abdominal)

y

Elevación de proteína C reactiva-PCR ($> 50 \text{ mg/L}$) y/o procalcitonina-PCT $> 1 \text{ ng/dL}$

y

Sin otras etiologías demostrables que expliquen plausiblemente el caso

y

Evidencia de infección SARS-CoV-2 (reacción de polimerasa en cadena-RPC y/o serología) o nexo epidemiológico

*Nota: Considerar el diagnóstico y tomar exámenes de primera línea en un paciente con fiebre mayor o igual a 24 h y disfunción grave de uno o más órganos o compromiso hemodinámico, con o sin signos y síntomas de EK.

Fenotipos clínicos

En las series de casos reportadas se han descrito distintos fenotipos clínicos, los que se presentan habitualmente entre 2 y 6 semanas (mediana 4 semanas) posteriores a la infección aguda por SARS-CoV-2 y van desde un cuadro febril auto-limitado hasta presentaciones graves con compromiso hemodinámico y síntomas digestivos (dolor abdominal, vómitos, diarrea) que pueden o no tener componentes clínicos de la EK, hiper-coagulabilidad e inflamación.

Considerando lo descrito en la literatura médica y para efectos prácticos, estas guías considerarán las siguientes cuatro presentaciones clínicas:

- **SIM-COVID-19 sin EK, sin shock:** síntomas inespecíficos en que predominan la fiebre, *rash*, compromiso gastrointestinal.
- **SIM-COVID-19 con EK sin shock:** cuadro febril asociado a elementos de EK (2 o más criterios) sin compromiso hemodinámico.

- **SIM-COVID-19 con shock/miocarditis:** *shock*/miocarditis con o sin elementos de EK o compromiso gastrointestinal.
- **SIM-COVID-19 con shock asociado a:** tormenta de citoquinas /falla orgánica múltiple/ síndrome de activación de macrófagos (SAM) (ver diagnóstico diferencial). Este fenotipo es la forma menos frecuente de presentación, requiere de un alto índice de sospecha.

Diagnóstico diferencial

Este nuevo síndrome (SIM-COVID-19), comparte características comunes con otras afecciones inflamatorias pediátricas incluyendo la EK, síndrome de *shock* tóxico estafilocócico y streptocócico, sepsis y SAM, por lo que es fundamental un adecuado diagnóstico diferencial de otras etiologías.

Enfermedad de Kawasaki

SIM-COVID-19 puede presentar elementos clínicos compatibles con EK completo e incompleto. Los criterios diagnósticos de EK clásico son los siguientes:

Presencia de fiebre por 5 o más días y 4 o más de los siguientes:

- Eritema y fisura de labios, lengua aframbuesada, y/o eritema de mucosa oral o faríngea.
- Inyección conjuntival bulbar sin exudado.
- *Rash:* maculopapular, eritrodermia difusa, o eritema multiforme.
- Eritema y edema de manos y pies en la fase aguda, y/o descamación periungueal en fase subaguda.
- Linfadenopatía cervical ($\geq 1,5 \text{ cm diámetro}$), usualmente unilateral.

Las principales diferencias descritas a la fecha entre EK y SIM-COVID-19 son que en el último cuadro presentan (Tabla 3):

- Edad mayor que EK.
- Mayor compromiso digestivo y neurológico como forma de presentación inicial.
- Presencia de *shock* asociado a síntomas sugerentes de EK.
- Tendencia a la linopenia, trombocitopenia y elevación mayor de parámetros inflamatorios: PCR, procalcitonina y dímero D.

Sepsis bacteriana

Se presentan con fiebre, *shock* y marcadores inflamatorios elevados por lo cual en pacientes con sospecha de SIM-COVID-19 se deben solicitar cultivos en búsqueda de foco (hemocultivo, cultivo de orina, o según expresión clínica) y considere iniciar antimicrobianos empíricos

Tabla 3. Diferencias clínicas y de laboratorio entre Enfermedad de Kawasaki y SIM-COVID-19

	Enfermedad de Kawasaki	SIM-C
Etnia	Origen asiática	Origen latino-afro caribeño
Etiología	Gatillado por agente infeccioso desconocido (¿CoV?)	Asociación temporal con SARS-CoV-2 (4 a 6 semanas después)
Identificación de microorganismo	No	RPC SARS-CoV-2 (+) ≈ 25-30% Serología SARS-CoV-2 IgG y/o IgM (+) ≈ 75%
Edad	6 meses – 5 años (Mediana 3 años)	Mediana 9 años
Síntomas gastrointestinales	Raros	Frecuentes ≈ 100%
Shock	5% KSS (Kawasaki shock syndrome)	Frecuente ≈ 60%
Alteraciones coronarias	4-13%	≈ 25%
Parámetros inflamatorios	Elevados PCR - VHS	Extremadamente elevados PCR - VHS
Linfopenia	Raro	Frecuente ≈ 80%
Necesidad de UPC	4%	≈ 80%
Resistencia a IGIV	10 - 20%	≈ 25%
Letalidad	0,17%	2%

Adaptado de: Toubiana J, et al. BMJ 2020;369:m2094 doi: 10.1136/bmj.m2094. Jiang L et al. Lancet Infec Dis https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4. M. D. Snape R M. Viner, Science 10.1126/science.abd6165 (2020).

según epidemiología local, en espera de los resultados de los exámenes microbiológicos (cultivo y estudio de SARS-CoV-2). Una de las características que lo diferencia es la ausencia de compromiso de la arteria coronaria. En pacientes con compromiso hemodinámico y exantema y/o dolor abdominal considerar *shock* tóxico por *Staphylococcus aureus* y/o *Streptococcus pyogenes*.

Abdomen agudo

Niños con SIM-C presentan fiebre asociada con dolor abdominal y vómito. Esto puede imitar la presentación de apendicitis aguda; las imágenes abdominales pueden ser necesarias para hacer una distinción.

Otras infecciones virales

Pueden manifestarse con afectación multisistémica y/o miocarditis (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus y enterovirus). El estudio etiológico debe orientarse según la expresión clínica en el paciente.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) / síndrome de activación de macrófagos (SAM)

HLH y SAM son condiciones potencialmente mortales que tienen algunas características comunes con SIM-COVID-19. Son síndromes de activación inmunitaria excesiva, asociadas a una tormenta de citoquinas en las que, además de la fiebre y compromiso

del estado general, se observan citopenias marcadas con caída brusca de la VHS, adenopatías, esplenomegalia y exantema. El HLH ocurre con mayor frecuencia en individuos genéticamente predispuestos y se caracteriza por una falla de la capacidad citolítica de las células T y NK, frecuentemente gatillado por infecciones. Puede ocurrir también en individuos previamente sanos frente a infecciones graves, especialmente las causadas por citomegalovirus y virus Epstein Barr. El SAM es similar, pero en general ocurre en relación a infecciones en niños previamente sanos o en niños con afecciones reumatólogicas subyacentes. La afectación cardiaca y gastrointestinal son menos comunes y los síntomas neurológicos son más prominentes. El diagnóstico de HLH/SAM requiere de una evaluación multidisciplinaria y pruebas inmunológicas específicas tales como la determinación de CD25 soluble, medición de degranulación (CD107a) por citometría de flujo, ferritina, fibrinógeno, triglicéridos y mielograma (Tabla 4). Es importante considerar que el SIM-COVID19 también puede asociarse a un síndrome de activación macrofágica por lo que se debe estar atento a esta complicación. Los pacientes con SIM-COVID19 asociado a SAM requieren tratamiento con inmunoglobulina IV en dosis inmunomoduladora (2g/kg) y metilprednisolona en dosis altas de 30 mg/kg/día. Estos pacientes deben ser evaluados en conjunto con hematología ya que en caso de no haber respuesta pueden requerir quimioterapia específica.

Tabla 4. Criterios diagnósticos para el síndrome de activación macrofágica (SAM)

Al menos 5 de los 8 criterios:

Fiebre

Espplenomegalia

Citopenias en al menos dos líneas celulares en sangre periférica:

- Hb < 9,0 g/dL (en menores de 1 mes Hb < 10 g/dL)
- Plaquetas < 100.000/mm³
- Neutrofilos < 1.000 mm³

Hiper-trigliceridemia y/o hipo-fibrinogenemia:

- Triglicéridos ≥ 300 mg/dL
- Fibrinógeno < 1,5 g/L

Hemofagocitosis documentada en médula ósea, bazo y/o ganglios linfáticos.

Baja o nula degranulación de células *natural killers* (NK) (CD107a disminuido)

Ferritina >= 500 ug/L

CD25 soluble > 2.400 U/ml

Refs: Am J Clin Pathol 2013; 139: 713-27; J Rheumatol 2011; 38: 764-8; Indian J Pediatr 2016; 83(3): 248-53; Br J Haematol, 2013; 161: 609-22.

Laboratorio

Dado que se trata de una enfermedad multisistémica la evaluación clínica y de laboratorio tiene como objetivo documentar la repercusión de la enfermedad en los diferentes parénquimas (Tabla 5).

Evaluación cardiovascular

Una vez realizado el diagnóstico de SIM-COVID-19, se recomienda comenzar el estudio cardiovascular con electrocardiograma (ECG) y troponinas; la ecocardiografía transtorácica se considera urgente en todos los pacientes con elementos clínicos y/o de laboratorio sugerentes de daño miocárdico y/o *shock*.

Con estos elementos y según los resultados, clasificar a los pacientes en dos grupos: aquellos con SIM-COVID-19 con compromiso cardiovascular definido en algunas de las formas ya descritas y el grupo SIM-COVID-19 no EK no *shock*, no injuria cardiaca. En todos estos casos es de gran relevancia la incorporación al manejo multidisciplinario del equipo de cardiología institucional.

En la Figura 1, se expone un fluograma para la evaluación cardiovascular de pacientes con SIM-COVID-19, de manera de orientar el diagnóstico. El diagrama refleja, además, la periodicidad de los exámenes según los resultados obtenidos.

Hay que destacar que los pacientes frecuentemente presentan formas mixtas, pudiendo incluso manifestar signología de tres fenotipos. Por otro lado, durante la evolución clínica los pacientes de fenotipos más leves

Tabla 5. Recomendación de exámenes a realizar en todos los pacientes con sospecha de SIM-COVID-19

Exámenes en fase de diagnóstico o de primera línea

Hemograma completo con fórmula diferencial - VHS - PCR
Pruebas de función hepática: transaminasas bilirrubina
Perfil bioquímico: albúmina - ferritina *
Pruebas de coagulación: TP - TTPA - dímero D, fibrinógeno GSV, ELP
Función renal: creatinina, nitrógeno ureico
CK, CK-MB, troponinas
ECG

Estudio SARS-CoV-2

RPC para SARS-CoV-2 - serología (IgM y/o IgG) para SARS-CoV-2

Exámenes de descarte de otro foco

Hemocultivos 1 y 2
Orina completa - urocultivo
IF o RPC virus respiratorios
Radiografía de tórax
Otros estudios según hallazgos del examen físico: inmunocromatografía (Test pack®) faríngeo-cultivo faríngeo, IgM *Mycoplasma pneumoniae*, IgM VEB, ecotomografía abdominal, otros

Evaluación de segunda línea y/o en paciente con compromiso hemodinámico (agregar a lo anterior)

Gases en sangre arterial - ácido láctico
Procalcitonina
Pro BNP*
Amilasa - lipasa (si fenotipo es gastrointestinal)
Triglicéridos
IL-6 *
Ecocardiograma
Si sospecha de SAM: CD25 soluble*

*Según disponibilidad en cada centro. VHS: velocidad de sedimentación; PCR: proteína C reactiva; GSV: gases en sangre venosa; ELP: electrolitos plasmáticos; CK: creatinfosfokinasa; TP: tiempo protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina activada; Pro BNP: propéptido natriurético tipo B; IL-6: interleuquina 6; ECG: electrocardiograma; RPC: reacción de polimerasa en cadena; SAM: síndrome de activación macrofágica.

pueden empeorar rápidamente a *shock* y/o compromiso vital, por lo que es importante ser activos en el diagnóstico y derivar a unidades de intermedio o intensivo para un manejo apropiado.

El electrocardiograma se solicitará para evaluar elementos que hagan sospechar la presencia de miocarditis, pericarditis, isquemia y alteraciones del ritmo.

El ecocardiograma Doppler color con técnica convencional y avanzada deberá estudiar la función bi-ventricular, presencia de disquinesia o alteraciones

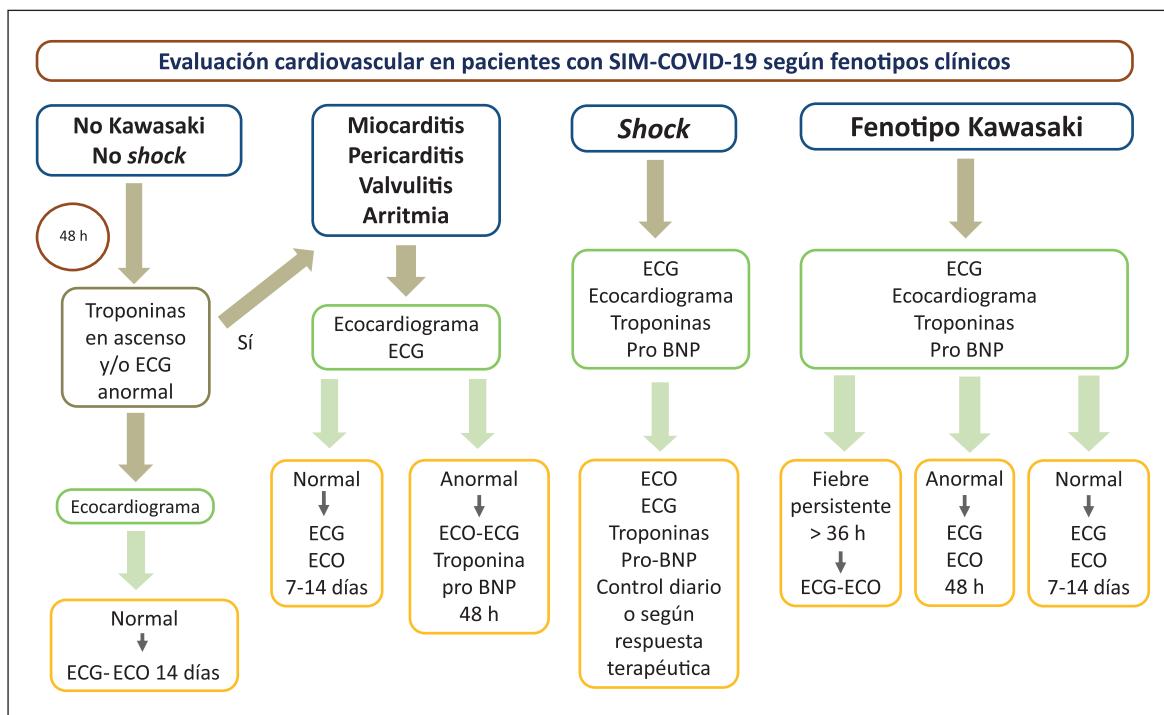


Figura 1. Evaluación cardiovascular en pacientes con SIM-COVID-19 según fenotipos clínicos.

segmentarias, derrame pericárdico y /o compromiso valvular como también dilatación de la aorta. Además, incluirá la evaluación de las arterias coronarias, utilizando los parámetros Z-score para precisar su tamaño. En caso de anormalidad se utilizarán las guías de EK año 2017 para definir su compromiso como: dilatación, aneurismas pequeños, medianos o gigantes.

El grupo SIM-COVID-19 no EK no shock, no injuria cardiaca, constituye un fenotipo especial ya que los pacientes pueden evolucionar a un compromiso más grave o, por el contrario, descender los valores de sus parámetros inflamatorios en forma rápida. En estos pacientes, sin alteraciones en troponinas ni ECG, no requerirán ecocardiografía en forma inicial; sin embargo, se recomienda realizar este examen en el 7°-14º día de la enfermedad justificado por ser una enfermedad nueva y que desconocemos su evolución.

Evaluación hematológica

En reportes de adultos se describe el trombo-embolismo venoso (TVP) como complicación frecuente en pacientes hospitalizados graves con COVID-19 a pesar de estar con tromboprofilaxis; el mecanismo de hipercoagulabilidad no está bien dilucidado, pero se cree que se produce inmuno-trombosis *in situ* más que embolización.

Las anormalidades características hemostáticas como son el aumento del fibrinógeno, del dímero-D, disminución del tiempo de protrombina y aumento del factor VIIIc orientan que una endotelopatía jugaría un rol crucial en su génesis, ya sea por acción directa del virus o por daño endotelial inmunomediado.

Dado que en el SIM-COVID-19 juegan un rol importante el estado de hiperinflamación y el compromiso endotelial, se postula que existiría un riesgo aumentado de eventos trombóticos en niños, pero no está dilucidado aún si el riesgo es el mismo. Se debe estar alerta ante la aparición de dímero-D elevado, prolongación de tiempo de protrombina y trombocitopenia. La recomendación de tromboprofilaxis en adultos puede ser manejada según guías, entre ellas la Guía de la Sociedad Americana de Hematología para pacientes con COVID-19; a diferencia, en pediatría aún no existe consenso. Este grupo de trabajo recomienda que con dímero D sobre 1.500 µg/L o un aumento progresivo iniciar profilaxis de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM, ejemplo: Enoxaparina® 1 mg/kg/dosis una vez al día o 0,5 mg x kg cada 12 hrs sbc.). En caso de trombosis arterial o venosa, la dosis debe aumentarse a 1 mg/kg cada 12 hrs subcutáneo, con control de anti- factor Xa para monitorización especialmente en lactantes, en obesos y en aquellos pacientes con alteración renal. En los pacientes con alteración de la función renal, se reco-

mienda la tromboprofilaxis con heparina no fraccionada con monitorización estricta.

Nivel óptimo de anti- factor x a para tratamiento: 0,5-1,0 U/mL.

Nivel de antifactor -x a recomendado para profilaxis: 0,2 a 0,5 U/mL.

Cuando el paciente se encuentra con dosis profiláctica no es de rutina su titulación excepto en pacientes anteriormente mencionados y de acuerdo a los criterios de cada centro. En ambos casos, se sugiere control y seguimiento de la terapia por el especialista en hematología.

Tratamiento de soporte

Los pacientes con diagnóstico de SIM-COVID-19 deben ser hospitalizados y/o trasladados a un centro con disponibilidad de Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, ya que 60 a 80% de ello requieren de soporte intensivo en su manejo.

Las claves para el manejo exitoso y un mejor pronóstico son el reconocimiento precoz del *shock*, reposición y reanimación adecuada con fluidos, monitorización invasiva precoz, intubación y ventilación mecánica, optimización del aporte de oxígeno, minimizar el consumo de oxígeno y el uso apropiado de inotrópicos y vasopresores, según necesidad.

Manejo farmacológico

El manejo farmacológico propuesto por este grupo de trabajo se presenta en el fluograma adjunto (Figura 2, fluograma Manejo del Paciente SIM-COVID-19), individualizado según el fenotipo clínico de presentación y la evolución del paciente.

Fenotipo SIM-COVID-19 sin EK sin shock

Los pacientes clínicamente estables, con **SIM-COVID-19 sin EK sin shock**, donde predomina la fiebre y el compromiso gastrointestinal, deben recibir tratamiento con metilprednisolona por 3 a 5 días como primera línea. La dosis de metilprednisolona va a depender de la presencia de los siguientes factores predictores de gravedad y de peor evolución clínica: (recuadro rojo del fluograma)

- Plaquetas menor 150.000/mm³.
- Albúmina menor de 3 g/dL.
- Ferritina mayor a 500 ng/mL.
- PCR sobre 150 mg/L.
- Hiponatremia menor a 130 mEq/L.

En caso de detectar dos o más parámetros predictores de gravedad, la recomendación es iniciar dosis mayores de metilprednisolona. En estos casos, y en espera de resul-

tados de cultivos y otros estudios etiológicos solicitados al ingreso, se recomienda iniciar terapia antimicrobiana de amplio espectro, según epidemiología local, hasta descartar infecciones invasoras.

Se debe evaluar la respuesta clínica (fiebre) y de laboratorio a las 24-48 h y, si la evolución no es favorable, reclasificar según evolución a fenotipos más graves.

Fenotipo SIM-COVID-19 con EK (dos o más criterios) y sin signos de shock

En pacientes con fenotipo clínico de **SIM-COVID-19 con EK** (dos o más criterios) y sin signos de *shock*, el tratamiento inmunomodulador recomendado de primera línea es la inmunoglobulina IV (IGIV) asociado a metilprednisolona. La dosis de metilprednisolona también dependerá de la presencia de factores predictores de gravedad (ver recuadro rojo). Ácido acetilsalicílico debe ser iniciado en dosis anti-inflamatorias (30 - 50 mg/kg/día) en espera de evolución clínica, asociado a heparina de bajo peso molecular en caso de detectar dímero D mayor a 1.500 µg/L.

Refractariedad a la terapia se define como la persistencia de fiebre después de 36 hrs. de finalizada la infusión de infusión de IGIV. En dicho caso, se recomienda administrar una segunda dosis de IGIV y aumentar la dosis de metilprednisolona si se había iniciado con dosis bajas.

Al igual que en el fenotipo sin EK, se debe reevaluar al paciente si la evolución no es favorable y reclasificar en caso de aparición de signos de *shock* o miocarditis.

Fenotipo SIM-COVID-19 con shock/miocarditis

En pacientes con fenotipo **SIM-COVID-19 con shock/miocarditis**, el tratamiento recomendado es IGIV asociado a metilprednisolona en dosis de 10 mg/kg/día. Ácido acetilsalicílico debe ser iniciado en dosis anti-inflamatorias en caso de presentar elementos clínicos de EK, asociado a heparina de bajo peso molecular en caso de detectar dímero D mayor a 1.500 µg/L.

En estos pacientes, la evaluación de parámetros clínicos y de laboratorio debe ser frecuente, como máximo cada 24 h, recomendándose también evaluación con ECG y ecocardiograma seriado según disponibilidad.

Cabe mencionar que, si en la evaluación inicial del paciente se detectan alteraciones de falla orgánica múltiple, se recomienda iniciar con dosis mayores de metilprednisolona.

En caso de refractariedad clínica, o aumento progresivo de parámetros inflamatorios o sospecha de SAM, se debe aumentar la dosis de metilprednisolona a 30 mg/kg/d y agregar tocilizumab, en discusión con un equipo multidisciplinario.

Una buena respuesta al tratamiento inmunomodulador (afebril > 48 h, estabilidad hemodinámica, disminución progresiva de parámetros inflamatorios)

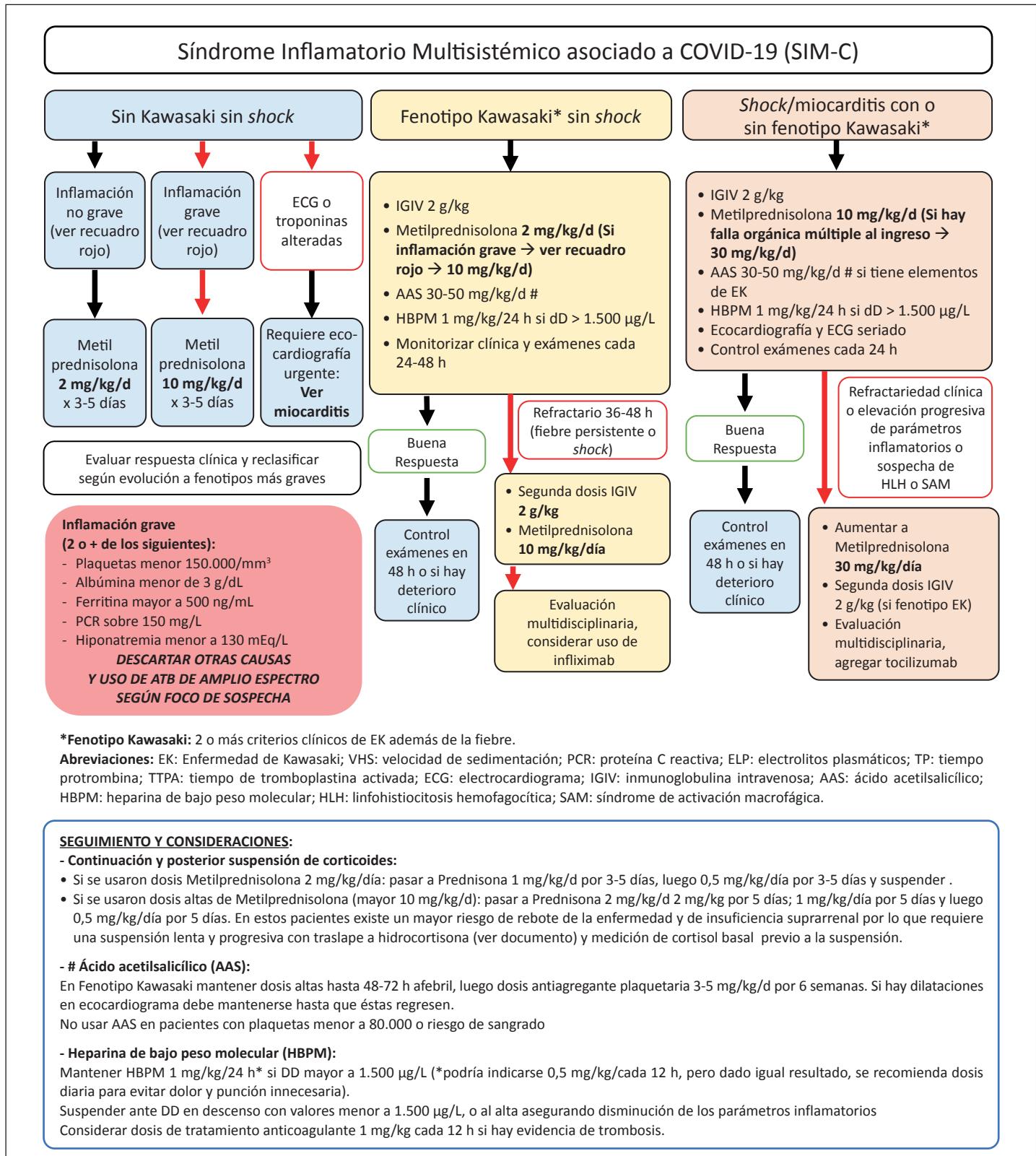


Figura 2. Flujograma para el manejo farmacológico de pacientes con SIM-COVID-19 según fenotipos clínicos.

permitirá una disminución progresiva y vigilada de los corticosteroides, tal como se detalla más adelante (ver seguimiento).

Fenotipo predominante como tormenta de citoquinas

La tormenta de citoquinas asociada a SIM-COVID-19 se asocia a una marcada elevación de IL-6 e IL-1. La IL-6 elevada ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en COVID-19 en adultos y de gravedad en niños. Reportes sugieren la utilidad de bloquear la tormenta de citoquinas con estrategias anti-IL-6 o anti-IL-1; puede ser beneficioso en el síndrome inflamatorio asociado a infección por SARS-CoV-2.

La immunomodulación con tocilizumab, debería plantearse en pacientes con elementos de *shock* y/o compromiso multisistémico (pulmonar o extra-pulmonar) o deterioro clínico asociado a elevación progresiva o sostenida de parámetros inflamatorios, considerando la ferritina, la PCR e IL-6, si es que está disponible, a pesar de la terapia inicial con IGIV y corticosteroides (utilizados como primera línea) y en ausencia de sobreinfección o co-infección bacteriana (cultivos negativos).

Tocilizumab (Actemra®) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el receptor de IL-6, de la subclase de inmunoglobulina IgG1κ. La IL-6 endógena es inducida por estímulos inflamatorios y media una variedad de respuestas inmunológicas. La inhibición de los receptores de IL-6 por tocilizumab conduce a una reducción en la producción de citoquinas y reactantes de fase aguda.

Criterios de exclusión para uso de tocilizumab:

- Infección no controlada por bacterias, hongos o virus no COVID.
- Tuberculosis activa.
- Cualquier medicamento o intervención immunomoduladora concurrente que los médicos tratantes crean que pondría al paciente en mayor riesgo.
- Antecedentes de diverticulitis o perforación intestinal
- Recuento absoluto de neutrófilos < 1.000/mm³, plaquetas < 50.000/mm³.
- Alergia conocida al medicamento del estudio o cualquiera de sus ingredientes, o alergia conocida a cualquier otro agente anti IL-6.
- Cualquier condición que, en opinión de los médicos tratantes/grupo multidisciplinario, aumentaría el riesgo del paciente al recibir tocilizumab.

Dosis y presentación de tocilizumab (Tabla 6)

El arsenal de fármacos necesarios para el manejo de los pacientes con SIM-COVI-19 se describe en la Tabla 6.

Evolución y seguimiento de paciente SIM-COVID-19

- Efectuar la notificación epidemiológica obligatoria ENO (Ord B51 N° 3514, 20 agosto 2020), con envío completo del formulario de registro de caso ficha de seguimiento a sim.covid@minsal.cl.
- Suspensión de terapia antimicrobiana: si el paciente requirió uso de terapia antimicrobiana, ajustar o suspender oportunamente según foco clínico y cultivos.
- Consideraciones en la suspensión del tratamiento corticosteroidal asociado:
 - Los pacientes que reciben metilprednisolona 2 mg/kg/día por 3 días con buena respuesta clínica y de laboratorio al tratamiento, deben pasar a prednisona 1 mg/kg/día por 3-5 días, luego 0,5 mg/kg/día por 3-5 días y suspender.
 - Los pacientes que reciben dosis altas de metilprednisolona 10 a 30 mg/kg/día por 3 a 5 días, deben pasar a prednisona 2 mg/kg/día por 5 días; 1 mg/kg/día por 5 días y luego 0,5 mg/kg/día durante 5 días. En estos pacientes existe un mayor riesgo de rebote de la enfermedad y de insuficiencia suprarrenal por lo que requiere una suspensión lenta y progresiva. Se debe traslapar a hidrocortisona oral en dosis de sustitución (10 a 15 mg/m²/día) en dos tomas diarias (8:00 am y 5:00 pm) por 7 a 10 días. (Nota: 5 mg de prednisona equivalen a 20 mg de hidrocortisona)

Control de cortisol matinal (no administrar la dosis de la tarde anterior ni la dosis AM del día del examen)

Interpretación del cortisol matinal (tomado entre 7:00 y 9:00 AM):

- Valor > 8 ug/dL: se puede suspender el tratamiento.
- Valores entre 5 y 8 ug/dL: No es posible garantizar la suficiente producción diaria de cortisol y requiere realizar test de ACTH (contactar equipo endocrino).
- Valor < 5 ug/dL: Se considera insuficiente, por lo que deberá continuar con el reemplazo con hidrocortisona por 4 semanas y volver a tomar cortisol matinal. Requiere evaluación por endocrinólogo infantil.
- Recordar que de ser SIM-COVID-19 concomitante a diagnóstico COVID-19 (RPC SARS-CoV-2 positiva), el paciente y su familia deben seguir las medidas de confinamiento vigentes. Debe quedar estipulado en la epícrisis la situación de cuarentena del paciente y de los padres, con fecha de término para programar los controles ambulatorios.
- El seguimiento de un paciente con SIM-COVID-19 debe ser realizado por un equipo multidisciplinario (idealmente pediatra infectólogo, cardiólogo, inmunólogo,

Tabla 6. Arsenal de medicamentos necesarios para el manejo de pacientes con SIM-COVID-19

Medicamentos y dosis	Comentarios
Medicamentos de uso frecuente	
Inmunoglobulina IV (IGIV) 2 g/kg IV a pasar en 10 a 12 hrs	Dosis máxima: 140 g/total Evaluar tolerancia a la infusión, habitualmente presentan hipotensión arterial. Considerar infusión más prolongada en paciente con sobrecarga de volumen
	Tomar niveles de IgG, IgA e IgM y serología SARS-CoV-2 previo a la infusión, el uso de IGIV puede alterar los estudios serológicos posteriores
Metilprednisolona 2 mg/kg/día IV (sin compromiso hemodinámico e inflamación no grave) 10 mg/kg/día IV (con compromiso hemodinámico y/o inflamación grave) 30 mg/kg/día en paciente con FOM* o sospecha de SAM al ingreso	Dosis máxima: 1.000 mg/día
Ácido acetil salicílico (AAS) Dosis anti-inflamatorias: 30-50 mg/kg/día administrado cada 6 hrs VO Dosis anti-agregante plaquetaria 3 a 5 mg/kg/día	Dosis máxima: 500 mg cada 6 h VO Administrar AAS en dosis anti-inflamatorias hasta 48-72 h afebril, luego disminuir a dosis antiagregante plaquetarias No usar AAS en pacientes con recuento plaquetario < 80.000/mm ³ o riesgo de sangrado Dosis máxima: 100 mg/día. El tiempo de tratamiento antiagregante plaquetario depende del compromiso coronario
Heparina de bajo peso molecular (HBPM) Enoxaparina Profilaxis: 1 mg/kg cada 24 h sc Tratamiento: 1 mg/kg cada 12 h sc	Dosis máxima: < 80 kg = 40 mg cada 24 h. > 80 kg 80 mg cada 24 h - Profilaxis: si DD > 1.500 µg/L - Tratamiento: considerar dosis de tratamiento si hay evidencia de trombosis Evaluar junto a cardiología / hematología
Prednisona Dosis depende de esquema de metilprednisolona utilizado	- Si metilprednisolona 2 mg/kg/día: pasar a prednisona 1 mg/kg/día por 3-5 días, luego 0,5 mg/kg/día por 3-5 días y suspender - Si se usaron dosis altas de metilprednisolona (mayor 10 mg/kg/día): pasar a prednisona 2 mg/kg por 5 días, 1 mg/kg/día por 5 días y luego 0,5 mg/kg/día por 5 días. * *Con uso prolongado se debe traslapar a dosis de sustitución de hidrocortisona y medir cortisol plasmático matinal antes de suspender (ver seguimiento)
Omeprazol 0,5 a 1 mg/kg/día IV	Dosis máxima: 80 mg/día IV Protección gástrica por uso de corticosteroides
Medicamentos de uso excepcional	
Tocilizumab (presentación vial 200 mg o 400 mg) < 30 kg: 12 mg/kg/EV en dosis única ≥ 30 kg: 8 mg/kg/EV en dosis única	Anticuerpo monoclonal anti IL-6 Dosis máxima: 800 mg No usar en caso de infección activa por otros patógenos
Infliximab Infusión única de 5 mg/kg en 2 h	Anticuerpo monoclonal anti FNT-α**

*FOM: falla orgánica múltiple. **FNT-α: factor de necrosis tumoral-alfa.

logo o médico designado por la red asistencial según hallazgos). Para el seguimiento ambulatorio se sugiere un primer control en 7 a 14 días con reevaluación de exámenes: hemograma completo con fórmula diferencial, PCR, ferritina, ProBNP (si estaba alterado), dímero-D y seguimiento de otras anomalías específicas según cada caso.

- Control por cardiólogo con ecocardiografía ambulatoria debe ser al menos a las dos semanas del ecocardiograma basal, pero debe evaluarse caso a caso en conjunto con cardiólogo.
- Dado que se administró IGIV en altas dosis, se debe fijar intervalo para administrar vacunas vivas atenuadas (sarampión, varicela) por 11 meses.

Referencias bibliográficas

- 1.- Descripción epidemiológica de niños, niñas y adolescentes con COVID-19, Chile. (Semana epidemiológica 9 a 11, año 2020-2021). Departamento de Epidemiología, MINSAL, Chile. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/04/Informe-epidemiológico-COVID-19-en-niños-niñas-y-adolescentes_SE_9-11_2020-2021.pdf.
- 2.- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- 3.- Centers for Disease Control and Prevention. Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>.
- 4.- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/key-topics/covid-19>.
- 5.- McCrindle B W, Rowley A H, Newburger J W, Burns J C, Bolger A F, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17), 25 April: e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- 6.- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1771-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
- 7.- Hennon T R, Penque M D, Abdul-Aziz R, Alibrahim O S, McGreevy M B, Prout A J, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Guidelines; a Western New York approach. *Progr Pediatr Cardiol* 2020; 57: 101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
- 8.- Hasan A, Mehmood N, Fergie J. Coronavirus disease (COVID-19) and pediatric patients: a review of epidemiology, symptomatology, laboratory and imaging results to guide the development of a management algorithm. *Cureus* 12(3): e7485. doi:10.7759/cureus.7485.
- 9.- Vogel T P, Top K A, Karatzios C, Hilmers D C, Tapia L I, Moceri P, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2021 Feb 24: S0264-410X(21)00093-1. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054.
- 10.- Torres J P, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov; 100: 75-81. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.062.
- 11.- Alvarez P, Acevedo V, Valenzuela M L, Montes V, Aroca P, García C, et al. Compromiso cardiovascular en pacientes con síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico, asociado a infección por SARS-CoV-2. *Rev Chil Cardiol* 2020; 39: 208-15. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602020000300208>.
- 12.- Yagman F, Izquierdo G, Villena R, González C, Drago M. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19: características clínicas y manejo en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico. *Andes Pediatr* 2021; 92(3): doi: 10.32641/andespediatr.v92i3.3333.
- 13.- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 762-8 doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- 14.- Shakoori B, Carcillo J A, Chatham W W, Amdur R L, Zhao H, Dinarello C A, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior Phase III trial. *Crit Care Med.* 2016;44(2): 275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
- 15.- Niño-Taravilla C, Espinosa-Vielma Y P, Otaola-Arca H, Poli-Harlowe C, Tapia L I, Ortiz-Fritz P. Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 treated with tocilizumab. *Pediatr Rep.* 2020; 12(3): 142-8. doi: 10.3390/pediatric12030029.
- 16.- Verdugo P, Álvarez P, Aroca P, Montes V, Poli C, Tapia L, et al. Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico asociado a SARS-CoV-2. *Andes Pediatr.* 2021;92(3): Doi: 10.32641/andespediatr.v92i3.3316.
- 17.- Shoag J, Davis J A, Corrales-Medina F F. Venous thromboembolism in pediatrics. *Pediatr Rev.* 2021; 42(2): 78-89. doi: 10.1542/pir.2019-0026.
- 18.- Cuker A, Tseng E K, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021; 5(3): 872-88. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763.
- 19.- Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, Cimaz R, Della Paolera S, Filocamo G, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MISC): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Italian J Pediatr* 2021; 47: 24. doi: 10.1186/s13052-021-00980-2.
- 20.- Harwood R, Allin B, Jones C E, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan A V, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 133-41. doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30304-7.
- 21.- Esposito S, Principi N. Multisystem inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2. *Pediatric Drugs* 2021; 23: 119-29. doi.org/10.1007/s40272-020-00435-x.
- 22.- Pigantelli R, Vazquez Antona C, Romero Rivera I, Álvarez Zenteno P, Toribio Acosta Y, Huerta-Quiñones M, et al. Pediatric multisystem SARS-CoV-2 with versus without cardiac involvement: a multicenter study from Latin America. *Eur J Pediatr* 2021. doi: org/10.1007/s00431-021-04052-9.
- 23.- Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2021.0694. Published online February 1, 2021.
- 24.- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5. Published online February 18, 2021.
- 25.- Gruber C N, Patel R S, Trachtman R, Gelb B D, Merad M, Bogunovic D, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell* 2020; 183: 982-95. doi: org/10.1016/j.cell.2020.09.034.