

Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19

Consensus on treatment of multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19

Dra. Gabriela Ensínck^a, Dra. Gabriela Gregorio^a, Dra. Rosana M. Flores^b,
Dra. Cecilia I. Crowe^b, Dra. Paola Clerico Mosina^b, Dra. Claudia Curi^c,
Dr. Facundo Jorro Barón^c, Dr. Guillermo Kohn Loncarica^c, Dra. Sofía Grinenco^d,
Dra. Cecilia Ríos^d, Dra. Claudia González^e, Dra. Vanesa Zaslavsky^e,
Dr. Leonardo De Lillo^e, Dr. Eduardo Vainstein^f y Dr. Luis Urrutia^g

RESUMEN

La pandemia ocasionada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), declarada por la Organización Mundial de la Salud OMS en marzo de 2020, afecta a un reducido número de pacientes pediátricos, quienes presentan, en su mayoría, compromiso respiratorio leve y evolución favorable. Sin embargo, en niños previamente sanos, comenzó a observarse un aumento de casos definidos como síndrome inflamatorio multisistémico (SIM-C) o similar a Kawasaki (*Kawasaki-like*) asociado a la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) (KL-C) que evolucionan al *shock* y requieren internación en la unidad de cuidados intensivos.

Los cuadros de SIM-C y los KL-C se caracterizan por fiebre, signos de inflamación, síntomas gastrointestinales y disfunción cardiovascular; las formas graves de presentación tienen mayor incidencia de hipotensión y/o *shock*. En el laboratorio se observan marcadores de inflamación, hipercoagulabilidad y daño miocárdico. El tratamiento farmacológico de primera línea consiste en la administración de inmunoglobulina por vía intravenosa más ácido acetilsalicílico por vía oral.

Se recomienda un abordaje multidisciplinario para un diagnóstico certero y un tratamiento temprano y eficaz para disminuir la morbimortalidad.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, síndrome inflamatorio multisistémico en niños, enfermedad de Kawasaki like, unidades de cuidados intensivos.

- Comité de Infectología.
- Comité de Dermatología.
- Comité de Emergencia.
- Comité de Cardiología.
- Comité de Medicina Interna.
- Grupo de estudio, monitoreo y tratamiento del Síndrome de Kawasaki, Hospital de Niños Gutiérrez, Buenos Aires.
- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Gabriela Ensínck:
ensinck@intramed.net.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-4-2021
Aceptado: 27-4-2021

ABSTRACT

The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus declared by the WHO in March 11th 2020, affects a small number of pediatric patients, who mostly present mild respiratory compromise and favorable evolution.

However began to be observed in previously healthy children, an increase in cases defined as "Multisystemic Inflammatory Syndrome" (MIS-C) or "Kawasaki-like" post-COVID 19 (KL-C) that evolve to shock and require hospitalization in the Pediatric Intensive Care Unit.

MIS-C and KL-C are characterized by fever; signs of inflammation, gastrointestinal symptoms, and cardiovascular dysfunction, associated with severe forms of presentation with higher incidence of hypotension and/or shock. In the laboratory, markers of inflammation, hypercoagulability and myocardial damage are observed. First-line drug treatment consists of intravenous immunoglobulin plus oral acetylsalicylic acid. A multidisciplinary approach is recommended for an accurate diagnosis and an early and effective treatment, in order to reduce morbidity and mortality.

Key words: SARS-CoV-2, Covid-19, multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki like disease, Intensive Care Units.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S198>

Cómo citar: Ensínck G, Gregorio G, Flores RM, Crowe CI, et al. Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):S198-S211.

Colaboradores:

Comité de Infectología: Dra. María P. Della Latta, Dra. Andrea Falaschi, Dra. Silvina Ruvinisky, Dra. Gabriela Tapponier, Dra. Miriam Calvari y Dra. Liliana E. Asis

Comité de Dermatología: Dra. María F. Scacchi, Dra. Ana Giachetti, Dra. Carla Castro, Dra. María F. Greco, Dra. Lidia Barabini, Dra. Margarita Larralde y Dra. Tamara Limanski

Comité de Medicina Interna: Dra. María L. Donato, Dra. Mariela Buscio, Dra. Inés Galvagno, Dra. Eliana Laurino, Dra. Celia Labán, Dra. Gabriela Varone, Dra. Ana M. Lorusso, Dra. Estela de Carli, Dr. Norberto de Carli, Dra. María L. Lisdero, Dra. María V. Cohen, Dra. Silvina N. Rodríguez, Dr. Gustavo Pereyra, Dra. Juliana Rebollo, Dra. Verónica Cascón, Dra. Verónica Nani, Dra. Cristina Ciriaci, Dra. Roxana Martinetto, Dra. Marcela Palladino y Dra. Mayra Rubiños

INTRODUCCIÓN

La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 se inició en China en diciembre del año 2019 y se expandió rápidamente hacia el resto de Asia, Europa, América del Norte y posteriormente América del Sur. Ha ocasionado una catástrofe a nivel mundial, causó millones de defunciones, morbilidad y un alto impacto económico, y se ha constituido en uno de los mayores desafíos para la salud pública en todos los países.¹⁻³ Los datos más recientes (28 de marzo de 2021) informan más de 126 millones de infectados y 2,7 millones de fallecimientos.⁴

La mayoría de los casos registrados ocurren en adultos. En los pacientes que presentan formas graves, estas aparecen durante la segunda semana de la infección con requerimiento de internación en unidad de terapia intensiva (UTI) y morbilidad elevada. Esta fase coincide con la disminución de la replicación viral y el aumento de anticuerpos y marcadores inflamatorios, estos últimos responsables del daño tisular y de la presentación de formas graves.¹⁻³

Si bien en pediatría el compromiso respiratorio suele ser leve, con pocos casos que requieren internación, desde abril de 2020 se comenzó a detectar en Estados Unidos (EE. UU.), Francia, Italia y Reino Unido, y luego también en América Latina, un incremento de casos de enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta o atípica, y algunos casos con características similares a las del síndrome de activación macrofágica, la linfocitosis hemofagocítica y el síndrome de *shock* tóxico, con requerimiento de internación en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), mayor compromiso cardiológico y antecedente de contacto con casos de COVID-19 o infección reciente.⁵⁻⁸

En mayo de 2020, el *Royal College* del Reino Unido nombra a estos cuadros síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado con SARS-CoV-2 (PIMS-TS, por su sigla en inglés). Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y la OMS los denominaron síndromes inflamatorios multisistémicos en niños ((MIS-C por su sigla en inglés). A partir de estas experiencias se han publicado casos en todo el mundo y se le ha dado el nombre de según su presentación fenotípica: síndrome de inflamación multisistémica asociado al COVID-19 (SIM-C) para la forma más inespecífica, y enfermedad de Kawasaki posCOVID-19 o *Kawasaki-like* asociado al COVID-19 (KL-C) para la forma semejante al síndrome de Kawasaki. En este último grupo se

incluyeron las formas completas e incompletas, incluso la asociada a *shock*. Se establecieron los criterios para su diagnóstico: edad pediátrica, fiebre persistente, marcadores de inflamación en el laboratorio, compromiso de varios órganos, exclusión de otras causas y relación temporal con la infección por SARS-CoV-2.⁶⁻⁹

Es fundamental conocer la existencia de esta enfermedad, para realizar un diagnóstico oportuno e instaurar un tratamiento temprano con el fin de disminuir la morbilidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el presente, la mayoría de las publicaciones sobre la infección por el virus SARS-CoV-2 en la población pediátrica indica que los niños son menos afectados que los adultos, con cifras de 0,2 % del total de los casos en China, 0,5 % en España y cerca del 9 % en EE. UU. Los niños suelen ser asintomáticos o presentan cuadros clínicos leves de la enfermedad y evolucionan de manera favorable sin requerimientos de internación.^{5,10}

Sin embargo, en abril de 2020, instituciones europeas y de EE. UU. notificaron un aumento de casos en niños con manifestaciones clínicas similares a la EK, acompañadas de dolor abdominal, diarrea y vómitos, y que evolucionaban rápidamente al *shock*. En dichos casos se encontraría una clara asociación entre el COVID-19 y los casos de KL-C, lo que se interpreta como una probable reacción inmunológica posviral. Se observó seroconversión en la mayoría de los pacientes y, en menor proporción, se documentó la presencia del virus con el test de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) para SARS-CoV-2; por otra parte, el antecedente de contacto reciente con un miembro de la familia positivo para COVID-19 fue del 66,8 %.^{6, 11, 12}

Los trabajos describen un aumento de la tasa de incidencia de casos de KL-C que va desde 3,7 hasta 30 veces, con respecto a períodos previos.^{5, 13}

La KL-C se presentan a mayor edad que la EK, alrededor de los 9 años con un rango entre 6 a 12 años, con leve predominio en el sexo masculino (la relación masculino:femenino es de 1,2:1). La comorbilidad asociada más frecuente es la obesidad, seguida, por los antecedentes de enfermedad respiratoria y, luego, cardíaca. Si bien es necesario realizar más estudios, se observa una incidencia menor en países asiáticos que en países de Occidente.^{14, 15}

Según datos aportados por el Ministerio de

Salud de Argentina, a la semana epidemiológica (SE) 7 de 2021, se habían confirmado 191 736 casos en individuos menores de 20 años (9,3 % del total de los casos) y 125 casos se presentaron como SIM-C y KL-C.¹⁶

DEFINICIONES Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los SIM-C y KL-C son, probablemente, un espectro de enfermedad que posee fenotipos diferentes, que van desde una enfermedad similar a Kawasaki (EK), a una enfermedad aguda inespecífica acompañada de un síndrome hiperinflamatorio, con falla multiorgánica y shock (SIM-C).

Estos cuadros pueden comenzar 3 a 4 semanas después de que el niño se infecta con el SARS-CoV-2. En algunos casos tanto el niño como sus cuidadores cursaron una infección asintomática o tienen el antecedente de contacto con una persona enferma de COVID-19; en ocasiones puede presentarse durante el curso agudo de la enfermedad.^{11,17}

De acuerdo con lo mencionado, debemos sospechar un cuadro de SIM-C o de KL-C en pacientes con el antecedente de COVID-19 positivo confirmado o un contacto estrecho con un enfermo de COVID-19 que presenten las siguientes manifestaciones clínicas:¹⁸⁻²³

- Fiebre persistente (síntoma indispensable para el diagnóstico).
- Mialgias, linfadenopatía o linfadenitis.
- Dolor abdominal, vómitos, diarrea, y/o clínica de abdomen agudo que en ocasiones motiva el ingreso a quirófano (adenitis mesentérica).
- Lesiones mucocutáneas: erupción cutánea polimorfa (reticular, morbiliforme, purpúrica, ampollas o erosiones), eritema, edema doloroso o descamación de extremidades, edema o agrietamiento de los labios, lengua aframbuesada.
- Conjuntivitis no purulenta.
- Compromiso respiratorio (poco frecuente).
- Compromiso cardiovascular (signos de miocarditis y disfunción cardíaca, alteraciones en el electrocardiograma [ECG]).
- Marcadores de laboratorio elevados de inflamación, PCR, ferritina y/o marcadores de laboratorio de compromiso cardíaco (elevación de troponina, péptido natriurético tipo B [BNP] y pro-BNP).

Es importante recordar que el test de PCR-TR para COVID-19 en el hisopado oro o nasofaríngeo puede ser negativo, y el diagnóstico se realiza

con la seroconversión de IgM e IgG, ya que estos cuadros se presentan en forma tardía.

Definición de caso según la Organización Panamericana de la Salud²⁴

La Organización Panamericana de la Salud define como caso de síndrome inflamatorio multisistémico asociado con COVID-19 al cuadro que presentan los niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre de más de 3 días de evolución y dos de los siguientes criterios:

- Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
- Hipotensión o *shock*.
- Signos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina, BNP o proBNP).
- Pruebas de coagulopatía (a partir del tiempo de protrombina [TP], el tiempo de tromboplastina activado [TTP] o valores elevados de dímeros D).
- Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

Y

- Valores elevados de marcadores de inflamación (velocidad de sedimentación globular [VSG], PCR o procalcitonina).

Y

- Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de *shock* tóxico estafilocócico o estreptocócico.

Y

- Pruebas de COVID-19 (PCR-RT, pruebas antigénicas o serología) positivas o posible contacto con un enfermo de COVID-19.

Definición de caso de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades²⁵

- Edad: menores de 21 años.
- Criterios clínicos:
 - Fiebre >38 °C de por lo menos 24 horas de evolución, más
 - Alteración del estado general que requiere internación, más
 - Compromiso de dos o más sistemas u órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, cutáneo y/o neurológico).
- Laboratorio: con evidencia de inflamación con alteración de más de uno de los siguientes valores:

- Aumento de PCR, VSG, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, lactato deshidrogenasa o interleucina 6 (IL-6).
- Disminución de la albumina sérica.
- Neutrofilia o linfopenia.
- Laboratorio o epidemiología con evidencia de infección por SARS-Cov-2:
 - PCR-TR positiva en hisopado nasofaríngeo o serología positiva en sangre, o
 - Contacto estrecho con un caso confirmado de COVID-19, 4 semanas antes del inicio de los síntomas.
- Ausencia de otro diagnóstico alternativo.

Definición de caso del *Royal College del Reino Unido*²⁶

Presencia de:

- Fiebre persistente Y
- Signos de respuesta inflamatoria (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia) Y
- Evidencia de disfunción orgánica o multiorgánica (cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal o neurológica, *shock*), con características adicionales (ver la definición de caso más abajo).

Puede incluir diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta y exclusión de otras causas infecciosas, incluida la sepsis bacteriana, el *shock* tóxico estreptocócico o estafilocócico e infecciones asociadas a miocarditis como las causadas por enterovirus.

La PCR-RT para COVID-19 puede ser positiva o negativa.

Definición de caso de síndrome inflamatorio posCOVID-19 en pediatría del Ministerio de Salud de la Nación Argentina²⁷ (adaptada de la OMS)

Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre mayor a 3 días y dos de los siguientes criterios:

- Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
- Hipotensión o *shock*.
- Signos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecocardiográficos o elevación de la troponina y de BNP).
- Evidencia de coagulopatía (elevación de TP, TTP, dímero D).
- Síntomas gastrointestinales agudos (diarreas, vómitos o dolor abdominal).

Y

- Marcadores elevados de inflamación, como

eritrosedimentación, proteína C reactiva o procalcitonina.

Y

- Ninguna causa evidente de inflamación (incluida sepsis bacteriana, síndrome de *shock* estafilocócico o estreptocócico).

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Laboratorio

- Hemograma: pueden presentar leucopenia, pero lo más frecuente es la presencia de leucocitosis $>20\ 000/\text{mm}^3$ y linfopenia absoluta o relativa, anemia, plaquetopenia leve (en general, $>50\ 000/\text{mm}^3$ en los primeros 10 a 12 días) y trombocitosis luego de 10 a 12 días.^{28,29}
- PCR elevada: $>20\ \text{mg/l}$.
- VSG: elevada (considerar solo el valor previo al tratamiento con gammaglobulina).
- Procalcitonina elevada: $>0,5\ \text{mg/l}$ (por inflamación, debe descartarse la presencia de una infección bacteriana).
- Ferritina elevada: $>120\ \text{mg/dl}$.
- IL-6: $>8,5\ \text{pg/ml}$.
- Ionograma plasmático: hiponatremia (factor de riesgo miocárdico y coronario).
- Proteínas totales y albúmina: hipoalbuminemia (factor de riesgo inflamatorio y coronario).
- Hepatograma: transaminasas elevadas, evaluar gammaglutamil transpeptidasa, bilirrubina total elevada (poco frecuente).
- Amilasa y lipasa: elevadas (poco frecuente).
- Triglicéridos elevados: inflamación.
- Dímero D elevado: inflamación, coagulación vascular diseminada (CID), trombosis.
- Fibrinógeno elevado en las etapas iniciales (por inflamación) o disminuido por consumo (en CID).
- CPK/MB (creatincinasa) y troponina elevada sin curva ascendente (por lesión miocárdica).
- Pro-BNP elevado ($>35\ \text{pg/ml}$), NT pro-BNP elevado ($>125\ \text{pg/ml}$) y troponina ultrasensible $>14\ \text{ng/ml}$ (miocarditis activa, lesión miocárdica).
- Uremia, creatininemia, glucemia: para evaluar enfermedad de base (factores de riesgo: insuficiencia renal aguda y crónica, y diabetes).
- Orina completa: leucocituria, piuria (por vasculitis e inflamación estéril).
- Hemocultivos y urocultivos: descartar infección bacteriana.
- PCR-RT COVID-19: si es positiva, se indica aislamiento en área para COVID;

si es negativa, se asume el cuadro como posinfeccioso y no requiere aislamiento.

- Serologías IgM e IgG para SARS-CoV-2 (cuadro posinfeccioso).
- Serologías para virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y dengue. Se realizan antes del tratamiento.
- Evaluar la presencia de coinfecciones.

ESTUDIOS POR IMÁGENES

- Telerradiografía de tórax: evaluar el índice cardiotorácico y la presencia de imágenes neumónicas con infiltrados, condensaciones parcheadas, en vidrio esmerilado o patrón intersticial, atelectasias o derrame.³⁰
- En la ecografía torácica se pueden observar patrones de neumonía o la presencia de edema pulmonar.
- La tomografía computarizada (TAC) torácica no se recomienda de rutina, excepto en casos de neumonía complicada, mala evolución o en el paciente inmunocomprometido.³¹
- Ecografía abdominal: evaluar la presencia de hidropesía vesicular, adenopatías, inflamación apendicular y presencia de líquido libre en cavidad.
- TAC abdominal: si existe clínica indicativa de abdomen agudo, está indicada para detectar complicaciones y determinar la necesidad de cirugía, ya que está descrita la presencia de ileocolitis.

ESTUDIOS CARDIOLÓGICOS

Debe realizarse un ECG y un ecocardiograma doppler color en todos los pacientes al inicio del cuadro y luego cada 48 horas mientras persista la fiebre y no se detecte afectación cardíaca. En caso de presencia de signos de afectación cardíaca, se sugiere realizar estudios en forma periódica según el criterio del especialista en cardiología infantil junto con el equipo médico. Si en la evolución no se presentan alteraciones cardíacas y el paciente se mantiene afebril, con mejora del cuadro clínico, se sugiere repetir estos estudios cada 7 a 10 días durante la internación.³²

En el ECG pueden constatarse alteraciones del ritmo cardíaco como taquicardia sinusal, taquiarritmias o bradiarritmias; bloqueos atrioventriculares; signos de miopericarditis, disminución del voltaje de los complejos QRS; y alteraciones de la repolarización ventricular.^{33,34}

En el ecocardiograma doppler color se deben valorar los diámetros y espesores

ventriculares, y la función ventricular sistólica y diastólica, teniendo en cuenta que, en presencia de miocarditis, la afectación de las fibras longitudinales puede preceder a la de las fibras circunferenciales.³⁵ Es importante valorar la morfología y la función de las válvulas cardíacas. La valvulitis se presenta con mayor frecuencia en la válvula mitral y, en menor medida, en la aórtica. Es frecuente constatar la presencia de insuficiencia valvular mitral leve que desaparece con el tratamiento antiinflamatorio y no se asocia a dilatación significativa del anillo valvular. La evaluación de las arterias coronarias (coronaria derecha, coronaria izquierda, circunfleja y descendente anterior) incluye la medición de su diámetro con el puntaje Z y la observación del trayecto para detectar un aumento del brillo de su pared, la dilatación uniforme y/o la presencia de aneurismas. Por último, siempre debe descartarse la presencia de trombos y de signos de pericarditis.³⁶⁻³⁸

El reconocimiento rápido de este síndrome aumentará la posibilidad de que la mayoría de los niños sobrevivan, considerando que los resultados a largo plazo del KL-C son actualmente desconocidos.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Se realizarán otras pruebas diagnósticas según los signos y síntomas que presente el paciente, como así también las necesarias para evaluar otros diagnósticos diferenciales como:

- Sepsis de causa bacteriana.
- Otras infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, sarampión en población no inmunizada).
- Abdomen agudo que simula peritonitis o apendicitis.
- Síndrome de *shock* tóxico estreptocócico o estafilocócico.
- Miocarditis por otros microorganismos.
- Enfermedad de Kawasaki no relacionada con SARS-CoV-2.
- Reacción de hipersensibilidad a fármacos: síndrome de Stevens-Johnson, reacción a los fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica y otras enfermedades inflamatorias autoinmunes).
- Linfocitosis hemofagocítica primaria o secundaria (síndrome de activación macrófaga).

Principales diferencias entre la EK y la KL-C^{39,40}

- Edad de presentación mayor, generalmente mayores de 5 años con una media de 9,3 + 0,4 años.
- Mayor sintomatología digestiva (dolor abdominal, vómitos, diarrea) y neurológica (cefalea, confusión mental, meningismo, déficits neurológicos focales o convulsiones) como forma de presentación inicial.
- Afectación de uno o más órganos (hígado, riñón).
- Compromiso cardíaco precoz y difuso.
- Presencia de *shock* asociado a síntomas de KL-C (50-60 %) y de EK (5 %).
- Tendencia a la linfopenia, trombocitopenia y mayor elevación de parámetros inflamatorios (PCR, procalcitonina y dímero D) y marcadores de miocarditis.
- Menor respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas.
- Mayor mortalidad (0,01 % en EK y 1,7 % en KL-C).

TRATAMIENTO

Manejo inicial

- **Reconocer el SIM-C y la KL-C** en todas sus variantes: completa, incompleta, atípica y síndrome de *shock* asociado a la enfermedad de Kawasaki posCOVID (SSEK-C).
- **Internar** al paciente, de acuerdo con su grado de riesgo, en sala general o terapia intensiva, y en lo posible en un centro donde el manejo pueda ser interdisciplinario.
- **Derivar** en forma oportuna si no se cuenta con este recurso. En los casos graves, se recomienda el traslado a un centro con UCIP. El traslado se realizará en ambulancia UCI en función de la situación del paciente.
- **Ingresar al paciente a la sala de emergencia o sala de *shock*** para su estabilización. El personal sanitario que esté en contacto con el paciente deberá ser el mínimo necesario. Todos utilizarán, todos los **equipos de protección personal completo**, según las normas.

Dado que este cuadro es potencialmente grave, la asistencia y la estabilización inicial se basará en la aproximación ABCDE (Figura 1).

- A. Vía aérea:** habitualmente se encontrará permeable, salvo en presencia de alteración del nivel de conciencia que la comprometa. Se administrará oxígeno suplementario acorde a las necesidades del paciente. Se monitorizará la saturación de oxígeno (SpO₂).

La administración de oxígeno suplementario debe ser acorde al nivel de requerimiento basado en la hipoxemia y el trabajo respiratorio.^{41,42} Por el riesgo del aerosol de partículas virales, se deben utilizar estrictamente las medidas de protección personal y, de disponerse, habitaciones de aislamiento. Se sugiere comenzar con una cánula nasal de bajo flujo cuando la SpO₂ sea mayor de 90 % y escalar, según las necesidades, a una cánula nasal de alto flujo (CNAF), luego a ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI), presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés) o presión positiva de dos niveles (BiPAP, por sus siglas en inglés) y luego a ventilación mecánica invasiva.⁴³⁻⁴⁵ Se debe evitar tanto la hipoxemia como la hiperoxemia.

- B. Ventilación:** se monitorizará la frecuencia respiratoria (FR). Se puede observar taquipnea sin dificultad respiratoria (compensatoria de la acidosis metabólica del *shock*). Si el paciente presentase signos de dificultad respiratoria o auscultación patológica, se debe sospechar infección pulmonar asociada o edema pulmonar de causa cardiogénica.
- C. Circulación:** valorar la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y la perfusión periférica (relleno capilar, temperatura y coloración cutánea, calidad del pulso). Se colocará una vía periférica (si sospecha *shock*, lo ideal es colocar dos). Se considerará colocar vía intraósea si no se logra. En caso de requerir expansiones de volemia, administrar soluciones isotónicas evaluando la respuesta durante la infusión. Reducir volumen y el ritmo si hay datos sugestivos de sobrecarga o disfunción miocárdica. En caso de falta de respuesta a este tratamiento, se recomienda el inicio de medicación inotrópica y/o vasoactiva. El fármaco se elegirá según el tipo de *shock* observado (ver Manejo del *shock*). Los pacientes con SIM-C pueden presentar hipovolemia por las pérdidas gastrointestinales previas a la consulta, pero también, y como característica distintiva, una contribución variable de *shock* vasopléjico y cardiogénico solos o combinados. Por este motivo, la reanimación con líquidos intravenosos (IV) debe ser suficiente pero controlada, ya que frecuentemente tienen disfunción cardíaca. Se propone una estrategia de administración de líquidos adecuada a cada paciente y a los recursos disponibles:

- En los sistemas de atención médica con disponibilidad de UCIP (con personal y equipo para el manejo avanzado de las

vías aéreas y administración de fármacos vasoactivos), se deben administrar soluciones cristaloides balanceadas (Ringer

FIGURA 1. Seis pasos de la atención inicial del síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente relacionado con COVID-19¹⁸

Seis Pasos del SIM-C (Sepsis)

USE EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL

• Niños/as y adolescentes de 0 a 19 años de edad con fiebre > 24 horas (puede incluir pacientes de hasta 21 años):

⇒ Si un niño/a tiene al menos **shock** /choque o disfunción miocárdica

MÁS

⇒ 2 o más características clínicas * o epidemiológicas de SIM-C

⇒ o temperatura corporal > 38 °C por > 24 h, sin fuente definitiva

* Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies), linfadenopatía, características de pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias, coagulopatía, problemas gastrointestinales (diarrea, vómitos o dolor abdominal), conocidos o sospecha de exposición a COVID o prueba positiva, marcadores elevados de inflamación (PCR, etc.)

Aplique un alto índice de sospecha en niños con enfermedades crónicas o inmunocomprometidos

PIENSE: Tiempo

¿Podría este niño tener SIM-C? (mire definición de caso) *

Solicite una consulta con un pediatra experimentado o un emergentólogo o intensivista pediátrico Firma

Si está **muy seguro** de que es SIM-C, Responda con los Seis Pasos del SIM-C:

Tiempo Firma

Altamente seguro/a que NO es SIM-C o no está seguro/a

Complete todo DENTRO de una hora Tiempo Firma

1. Dar oxígeno (Título según necesidad: CNAF o VNI o VMI) Tiempo Firma

2. Obtener un acceso EV/IO y análisis de sangre más test clínicos Tiempo Firma

a. **General:** Cultivos (sangre, orina, etc), EAB, Rcto de G.B. c/fórmula, lactato, Proteína C-Reactiva, TP/KPTT

b. **Deseable si se puede:** ferritina, LDH, CPK, troponina, NT-ProBNP, dímero-D, fibrinógeno, procalcitonina

c. **Otros Exámenes Complementarios:** hisopado nasal COVID, Rx de tótax, ECG, ecocardiografía y serologías.

3. Considere dar antibióticos EV/IO Tiempo Firma

a. Considere antibióticos de amplio espectro acorde a normativas locales (por ej Ceftriaxona o Vamcomicina)

4. Considere la administración de fluidos Tiempo Firma

Sistemas de Salud CON UCIP:

a. Perfusión anormal **CON/SIN** hipotensión: aportar fluidos en bolo de a 10-20 ml/kg **hasta** 40 ml/kg

Sistemas de Salud SIN UCIP:

a. Perfusión anormal **SIN** hipotensión: Comenzar con líquidos de mantenimiento

b. Perfusión anormal **CON** hipotensión y **SIN** signos de sobrecarga de fluidos, aportar fluidos en bolos, 10-20 mL/kg **hasta** 40 ml/kg.

c. Sea CAUTO. Controle los signos de sobrecarga de fluidos (rales, crepitaciones y hepatomegalia)

5. Interconsulta con pediatra o especialista pediátrico (infectólogo, cardiólogo, intensivista o emergentólogo) Tiempo Firma

6. Considere administración de inotrópicos y monitoreo múltiple Tiempo Firma

Controle la función cardíaca y luego decida:

CON compromiso cardíaco titule inotrópicos (adrenalina, mirinona, dopamina, levosimendan)

SIN compromiso cardíaco la norepinefrina es la droga de primera línea

Use su juicio clínico: Los pacientes con sospecha de SIM-C pueden tener otras entidades. Investigue enfermedad de Kawasaki o sepsis bacteriana o síndrome de shock tóxico.

NO SIM-C Tiempo Firma

No seguro/a Tiempo Firma

Revisar a los 60 minutos

NO SIM-C Tiempo Firma

SIM-C Tiempo Firma

Comenzar con los Seis Pasos del SIM-C

NO SIM-C Tiempo Firma

No seguro/a Tiempo Firma

Revisar a los 60 minutos

NO SIM-C Tiempo Firma

SIM-C Tiempo Firma

Comenzar con los Seis Pasos del SIM-C

NO SIM-C Tiempo Firma

No seguro/a Tiempo Firma

Revisar a los 60 minutos

NO SIM-C Tiempo Firma

SIM-C Tiempo Firma

Comenzar con los Seis Pasos del SIM-C

Fuente: Kohn-Loncarica G, Fustiñana A, Díaz-Rubio F, Jaramillo-Bustamante JC, et al. Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes. Arch Argent Pediatr. 2020;118(6):e514-26.

lactato) hasta 40-60 ml/kg (10-20 ml/kg por bolo) durante la primera hora, titular según los marcadores clínicos de gasto cardíaco e interrumpir si se desarrollan signos de sobrecarga de líquidos.^{42,43}

- Si no hay acceso a la UCIP y el paciente tiene hipotensión arterial, se deben administrar las soluciones cristaloides disponibles (balanceadas o no balanceadas) hasta 40 ml/kg en bolo (10-20 ml/kg por bolo) durante la primera hora, titular según los marcadores clínicos de gasto cardíaco e interrumpir si aparecen signos de sobrecarga.^{41,42}
- Si no hay acceso a la UCIP y el paciente no tiene hipotensión arterial (*shock* compensado), se deben administrar líquidos de mantenimiento evitando el bolo, ya que empeora el resultado.^{41,42} Algunas guías de práctica clínica sugieren administrarlos en 15 minutos, pero existe evidencia creciente sobre el riesgo de esta forma de administración y, en la práctica, es difícil de alcanzar.^{46,47} Por ello, un tiempo cercano a los 30 minutos podría ser una meta más razonable.¹⁸
- Fármacos vasoactivos: si no hay respuesta a los líquidos o ante la presencia de *shock* cardiogénico, debe iniciarse la infusión de fármacos vasoactivos tanto por acceso venoso periférico (en forma diluida), intraóseo o por un catéter venoso central. El patrón hemodinámico más frecuente en el SIM-C es el *shock* caliente; sin embargo, se debe recordar que, en algunos casos, predomina la disfunción contráctil, con lo cual se debe ser cauteloso con la administración de volúmenes. Por lo tanto, se propone el uso inicial de noradrenalina o adrenalina de acuerdo con el perfil hemodinámico del paciente. También se ha notificado el uso de dopamina, milrinona, levosimendán o vasopresina.^{18,41,42,48,49}

D. Neurológico: evaluar el nivel de conciencia, las pupilas, la glucemia y la presencia de dolor con escala adecuada para la edad. Ante la presencia de dolor, administrar analgesia acorde con la intensidad.

E. Exposición: evaluar la presencia de exantemas sugestivos de esta entidad y determinar la temperatura. Descartar la presencia de petequias. Dada la posible situación de *shock* o falla respiratoria, se debe considerar la posibilidad de infección bacteriana grave y/o

sepsis, principalmente por estafilococos y estreptococos. Se administrará antibiótico, en lo posible dentro de la primera hora, de amplio espectro apropiado en función del foco, previa extracción de muestra para hemocultivo y otros cultivos según cada caso. La sospecha de esta nueva enfermedad no debe retrasar el inicio de otros tratamientos antimicrobianos. Evaluar datos clínicos que orienten a un empeoramiento. Serán de especial interés los vinculados a la situación respiratoria y hemodinámica.

En síntesis, el compromiso cardiovascular es la principal causa de morbilidad relacionada a SIM-C y KL-C y variantes atípicas de EK, tanto en la fase aguda como a largo plazo, y puede causar secuelas irreversibles. Su reconocimiento e intervención inmediata son esenciales. El diagnóstico de la afectación cardiológica se lleva a cabo mediante la evaluación clínica, por ECG, ecocardiograma doppler color y pruebas de laboratorio en la que se observa elevación de los marcadores de lesión miocárdica.⁴⁸ En la fase aguda la taquicardia y el precordio hiperdinámico son habituales. La auscultación de soplos puede indicar compromiso valvular, y el ritmo de galope es signo de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular. Hay que pesquisar la presencia de hipotensión arterial o *shock*, cuya presencia se asocia a un mayor riesgo de anomalías de las arterias coronarias, insuficiencia mitral y disfunción miocárdica (por miocarditis o isquemia).^{50,51}

Se debe recordar que, en pediatría, la hipotensión no define el diagnóstico de *shock* (Figura 2).

Criterios de traslado e ingreso en UCIP

Los criterios de traslado e ingreso en UCIP son, por lo menos, uno los siguientes:

- Inestabilidad hemodinámica a pesar de la expansión de volumen a 20 ml/kg, con hipotensión arterial o signos de hipoperfusión clínicos o acidosis metabólica persistente.
- Requerimiento de soporte hemodinámico.
- Afectación miocárdica comprobada por ecocardiografía.
- Alteración del estado de conciencia sin mejoría a pesar de tratamiento optimizado.
- Requerimiento de soporte respiratorio.
- Signos de disfunción de dos o más órganos que no responde o que no muestra mejora a pesar de tratamiento sintomático, inmunomodulador si se considera, y medidas de soporte adecuadas.

TRATAMIENTO

Para el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 se utilizan inmunomoduladores, fármacos biológicos y oxigenación por membrana extracorpórea.

Inmunomoduladores

Para los dos fenotipos de presentación, SIM-C o EK-C, la gamaglobulina intravenosa (IGIV) es el tratamiento de primera línea. La dosis es de 2 g/kg de peso.

Los fármacos de segunda línea son los corticoides sistémicos y están planteados como una opción en el tratamiento en ambos fenotipos de presentación; su instauración es temprana, ante la falta de respuesta a la IGIV (24 horas), y la persistencia de pirexia es el principal marcador.

- Corticoides:
- Formas leves y moderadas se utiliza metilprednisolona por vía IV en dosis de 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días y luego se suspende. En aquellos casos que requieren un tratamiento de 6 o más días, o con persistencia de la clínica o de biomarcadores de inflamación elevados, se realizará el paso posterior a prednisona oral y reducción

progresiva en 2-3 semanas.

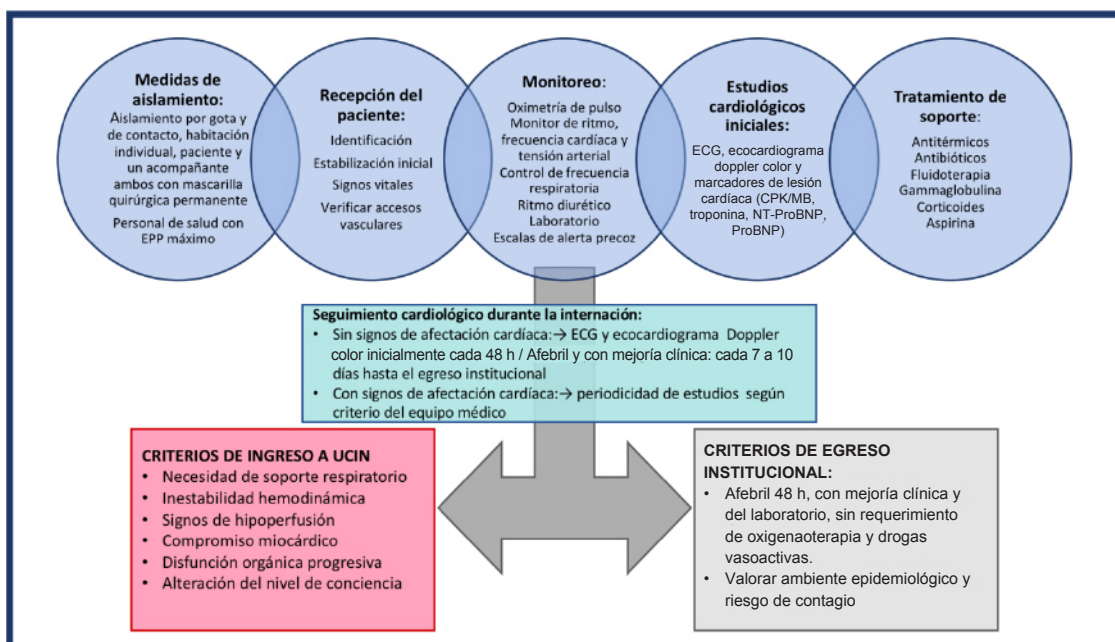
- Formas graves (*shock*, especialmente si requieren altas dosis de inotrópicos y/o vasopresores), también se utiliza metilprednisolona por vía IV a igual dosis o metilprednisolona por vía IV en dosis de 30 mg/kg/día durante 1-3 días (dosis máxima: 1 g). Se continuará en caso de buena respuesta con prednisona por vía oral a 1-2 mg/kg/día, con disminución progresiva hasta normalización de los parámetros inflamatorios.

En las formas KC-L se asociarán corticoides junto con la IGIV en los pacientes de alto riesgo de resistencia a esta última.

Ácido acetyl-salicílico

En pacientes con fenotipo EK-C se utilizará junto el ácido acetyl-salicílico (AAS) con la IGIV a dosis antiinflamatorias de 80-100 mg/kg/día cada 6 u 8 horas vía oral (VO) (dosis máxima 500 mg cada 6 horas o 2 g/día VO), hasta que el paciente esté durante 48 horas afebril, con reactantes inflamatorios en descenso. A partir de ese momento, se administrará a dosis antiagregante (3-5 mg/kg/día en una dosis diaria VO). Se

FIGURA 2. Manejo en internación de los cuadros de SIM-C



Modificado de: García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralto García G, et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr (Barc)*. 2021;94(2):116.e1-11.

mantendrá esta dosis hasta 6-8 semanas del inicio de la enfermedad en el paciente con afectación clínica grave, datos clínicos o analíticos de inflamación o trombocitosis superior a 700 000/mm³ y/o presencia de aneurismas. Luego se suspenderá si se comprueba la normalización del recuento plaquetario, los reactantes de fase aguda y del ecocardiograma doppler color.

En pacientes con fenotipo SIM-C y afectación clínica grave, presencia de aneurismas (puntaje Z de 2,5-10), datos clínicos o analíticos de inflamación o trombocitosis superior a 700 000/mm³, se valorará administrar AAS a dosis antiagregante, 3-5 mg/kg/día, durante 6 semanas (se debe confirmar un ecocardiograma doppler color normal tras este período). Esta recomendación se realiza porque se han descrito alteraciones coronarias también en pacientes sin características de EK o EK incompleta.

La administración de IGIV debe ser temprana, con la finalidad de disminuir el componente inflamatorio agudo y de minimizar las secuelas cardiovasculares a largo plazo. En aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica y/u obesidad puede fraccionarse la infusión de IGIV, que se indica a dosis de 1g/kg en dos días consecutivos.^{28,32,52}

Ante la potencialidad de producir efectos adversos como reacciones alérgicas y anafilaxia se sugiere la premedicación IV con antihistamínicos (difenhidramina a 1 mg/kg/dosis, dosis máxima de 50 mg/dosis) y/o corticoides (por ejemplo, hidrocortisona a 1 mg/kg/dosis). Los pacientes con antecedentes de reacciones adversas deben recibir premedicación con ambos fármacos. Se recomienda enfáticamente monitorizar al paciente durante la infusión (frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y tensión arterial) y contar con adrenalina disponible en caso de que presente *shock* anafiláctico como efecto adverso. Se recomienda iniciar la administración a una velocidad de infusión baja (0,5ml/kg/hora) y, en caso de constatar buena tolerancia, incrementar el ritmo de infusión luego de los primeros 30 minutos de manera progresiva.

Los efectos adversos leves son frecuentes (15 %-75 %) y se presentan con dosis mayores a 1 g/kg. Se caracterizan por dorsalgia, mialgias, náuseas, vómitos y cefalea. Con menos frecuencia pueden presentar disnea, sibilancias, taquicardia, hipotensión, *shock* y fiebre. Estos efectos adversos suelen aparecer a las 24 a 72 horas de comenzada la infusión y ceden con medicación sintomática en 24 horas. En ocasiones, pueden acompañarse

de sensación de angustia o ansiedad. Otras complicaciones poco frecuentes, pero para tener en cuenta, son la anemia hemolítica, la insuficiencia renal, la meningitis aséptica y las reacciones cutáneas graves. De producirse efectos adversos durante la administración de la medicación (vómitos, exantema, escalofríos y fiebre) se recomienda disminuir velocidad de infusión o detenerla, y luego continuar con el goteo previo con el que se haya evaluado una tolerancia adecuada.

En caso de refractariedad al tratamiento, definida como la ausencia de mejora luego de las 36-48 horas de la primera dosis de IGIV (con persistencia o reaparición de la fiebre), se recomienda administrar una segunda dosis a 2 g/kg y, de no disponer del recurso, administrar metilprednisolona.^{53,54}

Existen varias escalas de puntaje para predecir la refractariedad al tratamiento con IGIV, la de Kobayashi es la más citada en la bibliografía (Tabla 1).⁵⁵

Con un puntaje ≥ 5 se recomienda asociar corticoides intravenosos al tratamiento. La bibliografía disponible sugiere la utilización de metilprednisolona a 2 mg/kg/día por 5 días, seguido de un descenso durante dos semanas. En formas graves, *shock* o requerimiento de inotrópicos, la duración del tratamiento con corticoides se prolongará hasta la normalización de los parámetros inflamatorios.^{13,56,57}

La indicación de anticoagulación es individual y deberá consensuarse con el hematólogo en cada caso, ya que aún no se dispone de evidencia suficiente para protocolizar su indicación. En la bibliografía disponible se sugiere que aquellos

Tabla 1. Escala de puntaje de Kobayashi

Parámetro	Puntaje
Tiempo de inicio de los síntomas hasta inicio del tratamiento > 96 horas	2
Paciente < 12 meses de edad	1
PCR > 100 mg/L	1
Recuento plaquetario < 300 000/mm ³	1
Alanina aminotransferasa >100 UI/L	2
Porcentaje de neutrófilos >80 %	2
Natremia <133 mEq/L	2

Adaptado de: Bock D, Park SS, Miller M. Development of a clinical risk score to predict resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2019;144 (2 Meeting Abstract):471.

pacientes con dilatación coronaria con un puntaje $Z \geq 10$ por medición ecocardiográfica, disfunción sistólica con fracción de eyección $< 35\%$ y trombosis documentada serían pasibles de recibir tratamiento con heparina de bajo peso molecular.^{6,23,58-60}

Fármacos biológicos

No están indicados como tratamiento de primera línea, y prácticamente no han sido utilizados hasta el momento en nuestro país en los cuadros de SIM-C. Pero cuando los esfuerzos terapéuticos fracasan luego de la segunda dosis de gammaglobulina a 2 g/kg/dosis y los pulsos de metilprednisolona, o ante la falta de IGIV, se puede recurrir a los fármacos biológicos. Estos medicamentos deben ser indicados por un especialista en Reumatología.²⁸

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de la IL-6 y lo bloquea. La IL-6 regula la respuesta inmunológica, tiene inferencia en la hematopoyesis y en las reacciones de fase aguda, por lo que al bloquear su receptor se detiene el mecanismo inflamatorio. Su actividad es proinflamatoria y antiinflamatoria. Su uso está aprobado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ), la AIJ poliarticular, los cuadros de arteritis de células gigantes que no han tenido respuesta a los fármacos de primera línea y en el síndrome de liberación de citocinas grave en pacientes mayores de 2 años. En los menores de 30 kg se utiliza a 12 mg/kg/dosis, y en los mayores de 30 kg la dosis es de 8 mg/kg/dosis.

Las contraindicaciones para recibir este fármaco son las siguientes:

- Recuento plaquetario $< 50\,000/\text{mm}^3$ y/o neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$.
- Infección no controlada por bacterias, hongos, micobacterias o virus (no se incluye el SARS-CoV-2).
- Perforación o diverticulitis intestinal.
- Reacciones anafilácticas al medicamento.

Los efectos adversos descritos son fiebre, escalofríos, aumento de infecciones, aumento del colesterol, aumento de enzimas hepáticas, descenso de plaquetas y descenso de glóbulos blancos.

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico de origen humano y murino. Se une y neutraliza al

factor de necrosis tumoral alfa, interrumpiendo la cascada de activación de citocinas, y así disminuye principalmente los valores de IL-6 y PCR. Se indica, por ejemplo, en artritis reumatoide y psoriásica. La dosis recomendada es de 5-6 mg/kg/dosis.

Las contraindicaciones para infundir el fármaco son las siguientes:

- Hipersensibilidad al fármaco.
- Insuficiencia cardíaca moderada o grave.
- Infecciones generalizadas o focales (sobre todo infección o contacto con tuberculosis).
- Embarazo y lactancia.
- Evaluar la relación riesgo-beneficio en pacientes con enfermedad desmielinizante, oncológica y psoriasis con tratamientos inmunosupresores prolongados.

Algunos efectos adversos del infliximab son:

- Reacciones más frecuentes (1-10 %): cefalea, vértigo, mareo, hipertensión, enrojecimiento facial, fatiga, dolor torácico, infecciones del tracto respiratorio y tracto urinario, náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, exantema, prurito, urticaria, aumento de la sudoración, sequedad cutánea y reacciones relacionadas con la infusión.
- Menos frecuentes y raras: infecciones oportunistas, reactivación de hepatitis B, aumento de riesgo de neoplasias como linfoma Hodgkin y no Hodgkin, pancitopenia, púrpura trombocitopénica idiopática, agranulocitosis, enfermedad desmielinizante, reacciones anafilácticas, vasculitis cutánea y hepatitis.

Anakinra

Es un inhibidor del receptor de IL-1. No está disponible para su comercialización en Argentina.⁶¹

Tratamiento de rescate con oxigenación por membrana extracorpórea

Aquellos pacientes que presenten un cuadro clínico refractario pero que se prevé reversible, podrán ser candidatos para recibir tratamiento de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por su sigla en inglés). Si un paciente en esta situación se encuentra en un centro sin disponibilidad de ECMO, es importante considerar su derivación a otro centro con ECMO antes de que el empeoramiento de su condición impida su transporte. En estos casos se recomienda también evaluar la posibilidad de transportar al

paciente en ECMO con canulación en su hospital de origen por equipos entrenados.^{32,34}

SEGUIMIENTO

Durante la internación se recomienda un seguimiento multidisciplinario, que incluya la participación de pediatras clínicos, terapeutas, infectólogos, inmunólogos, cardiólogos, y, eventualmente y según el cuadro clínico, también neurólogos, dermatólogos y especialistas en diagnóstico por imágenes.

Para el egreso institucional se evaluará el riesgo potencial de transmisión de SARS-CoV-2 en el domicilio. Se considera que los pacientes con RT-PCR negativa y serología IgG positiva no son infecciosos. A su vez, la presencia de serología IgG positiva con RT-PCR positiva o positivización de esta prueba tras previas negativas se interpreta, actualmente, como detección de restos virales sin capacidad infectiva.

El seguimiento en esta instancia también deberá ser interdisciplinario, y coordinado por los pediatras de cabecera. En caso de no constatarse afectación cardíaca durante la internación, se recomienda control cardiológico con ECG y ecocardiograma doppler color: previo al alta, y luego a los 7-10 días, a las 4-6 semanas, a los 6 meses y a los 12 meses. En caso de afectación coronaria, miocárdica y valvular, o trastorno del ritmo cardíaco, el especialista en cardiología infantil definirá el tipo y periodicidad de controles cardiológicos y estudios complementarios (que podrán incluir; además de ECG y ecocardiograma doppler color; holter de 24 horas, ergometría, resonancia magnética cardíaca y/o angiotomografía computada cardíaca) requeridos para el seguimiento y de acuerdo con el tipo y el grado de afectación cardíaca. Se recomienda restricción de la actividad física durante 2 semanas si no se evidencia afectación cardíaca (función ventricular y ECG normales, sin elevación de marcadores de daño cardíaco en el laboratorio), y al menos durante 3 a 6 meses en caso de afectación cardiológica, de acuerdo a criterio de especialista en cardiología pediátrica.^{32,34}

CONCLUSIONES

Los SIM-C y las EK-C diagnosticadas durante la pandemia COVID-19 han presentado ciertas diferencias en la presentación clínica y bioquímica, en comparación con las cohortes históricamente descritas en la bibliografía. Por

tal motivo, se ha definido a esta entidad como enfermedad de Kawasaki-like o enfermedad de Kawasaki asociada al COVID-19. Se presenta en edades mayores; suele tener un compromiso multisistémico ya que puede afectar al aparato respiratorio, gastrointestinal y sistema nervioso central, y con mayor frecuencia el sistema cardiovascular; las formas más graves se asocian con un aumento de la incidencia de hipotensión y/o *shock*. En el laboratorio predomina la leucopenia con marcada linfopenia, plaquetopenia, hiperferritinemia y elevación de los marcadores de daño del miocardio.

El tratamiento farmacológico de primera línea consiste en la administración de IGIV a 2 g/kg más AAS a dosis antiinflamatorias (50-80 mg/kg/día) hasta la resolución del cuadro febril, continuando con dosis antiagregantes (3-5 mg/kg/día) durante 6 a 8 semanas. Se podrá administrar una segunda dosis de IGIV en caso de persistencia de síntomas. Ante cuadros de refractariedad a IGIV, definido por el puntaje de Kobayashi ≥ 5 , deberán considerarse otras opciones terapéuticas, como la corticoterapia con metilprednisolona. Algunos autores recomiendan el tratamiento combinado de gammaglobulina y corticoides desde el inicio de la enfermedad. La anticoagulación será individualizada, según las características de cada paciente.

El aumento en la incidencia de síndromes EK durante la pandemia COVID-19 sugiere una fuerte asociación entre ambas entidades. Dicha asociación se sustenta principalmente en tres criterios: I) relación temporal entre ambas, con un lapso aproximado de 2 a 4 semanas; II) ausencia de otros virus circulantes; y III) infección documentada por SARS-CoV-2 (RT-PCR y/o muestras serológicas) en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki. La enfermedad Kawasaki like es una entidad compleja, cuya presentación clínica se superpone con otros síndromes inflamatorios, incluidos el síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (PIMS), el síndrome de activación macrofágica y el síndrome de *shock* tóxico asociado a enfermedad Kawasaki, entre otros.

Ante la sospecha de un cuadro de SIM-C o EK-C, se recomienda enfáticamente un abordaje multidisciplinario que involucre a pediatras clínicos e intensivistas, y a especialistas en reumatología, cardiología, infectología y hematología, a fin de administrar un tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico de los pacientes. ■

REFERENCIAS

- Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, et al. The origin, transmission and clinical therapies con coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7(1):11.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020; 324(8):782-93.
- Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020; 371:m3862.
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19): Health Emergency Dashboard. [Acceso: 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239):1771-8.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383(4):334-46.
- Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *E Clinical Medicine.* 2020; 26:100527.
- Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, Arteaga-Menchaca E, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American children: a multinational study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40(1):e1-6.
- Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep.* 2020; 22(10):75.
- Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(22):2001010.
- Maltezou HC, Magaziotou I, Dedoukou X, Eleftheriou E, et al. Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(12):e388-92.
- Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, Aykan HH, et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatol Int.* 2020; 40(12):2105-5.
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020; 369:m2094.
- Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med.* 2020; 26(8):1205-11.
- Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, 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; 100:75-81.
- Argentina. Ministerio de Salud. Sala de Situación COVID-19. Niñez/Adolescencia y COVID-19. Información disponible al 23/02/2021, SE 7. [Acceso: 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/sala-ninez-adolescencia-23-2-se7.pdf>
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(11):1791-805.
- Kohn-Loncarica G, Fustiñana A, Díaz-Rubio F, Jaramillo-Bustamante JC, et al. Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(6):e514-26.
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021; 1-16.
- González Jiménez D, Velasco Rodríguez-Belvis M, Ferrer González P, Domínguez Ortega G, et al. COVID-19 Gastrointestinal manifestations are independent predictors of PICU admission in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(12):e459-62.
- Morparia K, Park MJ, Kalyanaraman M, McQuenn D, et al. Abdominal imaging findings in critically ill children with Multisystem Inflammatory Syndrome associated with COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40(2):e82-3.
- Tullie L, Ford K, Bisharat M, Watson T, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(7):e19-20.
- Fernández-Sarmiento J, De Souza D, Jabornisky R, González GA, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paediatr Open.* 2021; 5(1):e000894.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Definiciones de casos para la vigilancia COVID-19 –16 de diciembre de 2020. [Acceso: 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19/definiciones-casos-para-vigilancia>
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). [Acceso: 22 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- Fleming G, McNeill G. COVID-19: An initial view from the Scottish critical care frontline. *J R Coll Physicians Edinb.* 2020; 50(2):107-9.
- Argentina. Ministerio de Salud. Definición de caso: síndrome inflamatorio multisistémico post COVID-19 en pediatría [Acceso: 28 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-covid-19/definicion-de-caso>
- Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, 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(2):133-41.
- Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, Lapp SA, et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics.* 2020; 146(6):e2020018242.
- Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(5):1169-74.
- Lin C, Ding Y, Xie B, Sun Z, et al. Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: The value of CT images in the course of the disease. *Clin Imaging.* 2020; 63:7-9.
- García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giral García G, et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr (Barc).* 2021; 94(2):116.e1-11.
- Minocha PK, Phoon KKL, Verma S, Singh RK. Cardiac Findings in Pediatric Patients with Multisystem

- Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19. *Clin Pediatr (Phila)*. 2021; 60(2):119-26.
34. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(2):307-22.
 35. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderón-Anyosa R, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(17):1947-61.
 36. Valverde I, Singh Y, Sánchez-de-Toledo J, Theocharis P, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021; 143(1):21-32.
 37. Caro-Patón GL, de Azagra-Garde AM, García-Salido A, Cabrero-Hernández M, et al. Shock and myocardial injury in children with Multisystem Inflammatory Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: what we know. Case series and review of the literature. *J Intensive Care Med*. 2021; 36(4):392-403.
 38. Jain S, Nolan SM, Singh AR, Lovig L, et al. Myocarditis in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Coronavirus Disease 2019. *Cardiol Rev*. 2020; 28(6):308-11.
 39. Carter M, Shankar-Hari M, Tibby S. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally-Associated with SARS-CoV-2 Infection: An Overview. *Intensive Care Med*. 2021; 47(1):90-3.
 40. Consiglio C, Cotugno N, Sardh F, Pou C, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020; 183(4):968-81.e7.
 41. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MS, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020; 46(Suppl 1):10-67.
 42. Kache S, Chisti MJ, Gumbo F, Mupere E, et al. COVID-19 PICU guidelines: for high- and limited-resource settings. *Pediatr Res*. 2020; 88(5):705-16.
 43. World Health Organization. Oxygen therapy for children: a manual for health workers. Ginebra: WHO; 2016. [Acceso: 10 de julio de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-oxygen-therapy/en/
 44. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. [Acceso: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
 45. Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, Poulsen A, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr*. 2002; 48(6):335-9.
 46. Kohn-Loncarica GA, Fustiñana AL, Jabornisky RM, Pavlicich S, et al. How Are Clinicians Treating Children With Sepsis in Emergency Departments in Latin America? An International Multicenter Survey. *Pediatr Emerg Care*. 2019. [Acceso: 10 de julio de 2020]. Disponible en: https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/9000/How_Are_Clinicians_Treating_Children_With_Sepsis.98136.aspx
 47. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, Suresh CP, et al. Fluid Bolus Over 15-20 Versus 5-10 Minutes Each in the First Hour of Resuscitation in Children with Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(10):e435-45.
 48. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9):669-77.
 49. Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, Wilkinson N, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395(10237):1607-8.
 50. Alsaied T, Tremoulte AH, Burns JC, Saidi A, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2021; 143(1):78-88.
 51. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020; 142(5):429-36.
 52. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021; 325(9):855-64.
 53. Belhadjer Z, Auriau J, Méot M, Oualha M, et al. Addition of corticosteroids to immunoglobulins is associated with recovery of cardiac function in multi-inflammatory syndrome in children. *Circulation*. 2020; 142(23):2282-4.
 54. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019 in a children's hospital in New York City: patient characteristics and an institutional protocol for evaluation, management, and follow-up. *Pediatr Crit Care Med*. 2021; 22(3):e178-91.
 55. Bock D, Park SS, Miller M. Development of a clinical risk score to predict resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2019; 144 (2 Meeting Abstract): 471.
 56. American College of Rheumatology. Clinical guidance for pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in covid-19. [Acceso: 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>
 57. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(8):999-1006.
 58. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Scheider J, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatr*. 2020; 224:141-5.
 59. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal E, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):347-58.
 60. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Dos Santos GR, Lanziotti VS, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*. 2020; 96(5):582-92.
 61. Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis A, et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(5):401-8.