

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado al Sars-Cov-2

Sara Vicent Martí (R4)



ÍNDICE

- Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado al Sars-Cov-2 (SIM-pedS):
 1. Introducción
 2. Epidemiología
 3. Diagnóstico
 4. Tratamiento
 5. Aislamiento
 6. Pronóstico
- Conclusiones
- Referencias bibliográficas



Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado al Sars-Cov-2 (SIM-pedS)

- **MIS-C** (multisystem inflammatory syndrome in children)
- **PMIS** (pediatric multisystem inflammatory syndrome)
- **PIMS-TS** (pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2)

Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS).



Introducción



- Afectación multisistémica
- Puede evolucionar de forma grave y precisar ingreso en UCI → **miocarditis y shock cardiogénico**
- Fisiopatología desconocida
- **Respuesta inflamatoria tardía** a infección por Covid-19
- Serología IgG positiva y aumento de biomarcadores de inflamación → **disregulación inmunitaria** más que un efecto patogénico directo
- Expresividad variable, cuadros compatibles:

1. **Miocarditis, shock séptico o shock tóxico**
2. **Enfermedad de Kawasaki completa / incompleta**
3. **Fiebre y dolor abdominal (síntomas GI) o exantema cutáneo o conjuntivitis, con alteración analítica compatible**

Epidemiología

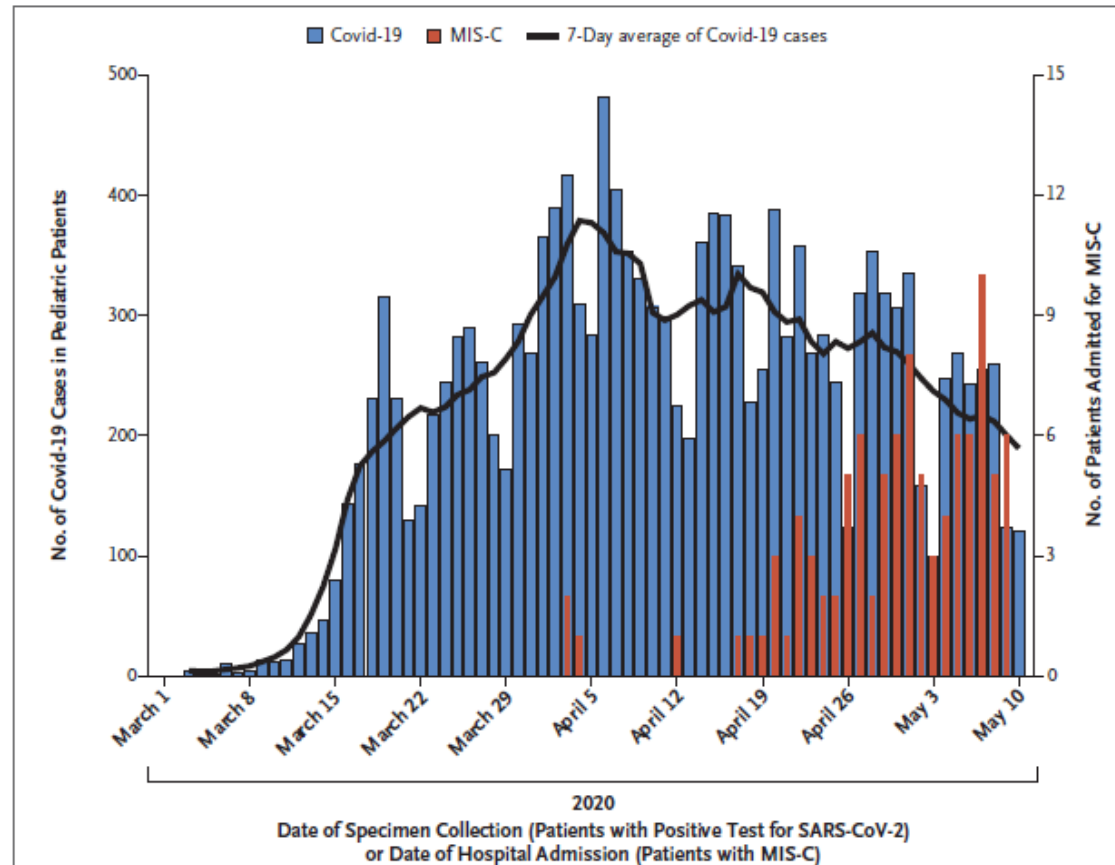
- La mayoría en **niños mayores o adolescentes** previamente sanos
- Raza negra e hispanos más afectados que asiáticos
- Incidencia desconocida todavía

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State

Elizabeth M. Dufort, M.D., Emilia H. Koumans, M.D., M.P.H.,
Eric J. Chow, M.D., M.P.H., Elizabeth M. Rosenthal, M.P.H.,
Alison Muse, M.P.H., Jemma Rowlands, M.P.H., Meredith A. Barranco, M.P.H.,
Angela M. Maxted, D.V.M., Ph.D., Eli S. Rosenberg, Ph.D., Delia Easton, Ph.D.,
Tomoko Udo, Ph.D., Jessica Kumar, D.O., Wendy Pulver, M.S., Lou Smith, M.D.,
Brad Hutton, M.P.H., Debra Blog, M.D., M.P.H., and Howard Zucker, M.D.,
for the New York State and Centers for Disease Control and Prevention
Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team*



Subtipos

Incidencia de afectación coronaria similar en los 3 subgrupos (20%)



Importancia del estudio cardiológico de rutina

1. SIM-pedS sin asociar infección aguda por COVID-19 ni EK: 35%

- Mayor frecuencia de shock, disfunción cardíaca y elevación parámetros inflamatorios
- Serología positiva con PCR positiva o negativa

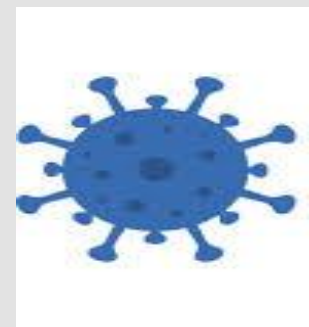
2. SIM-pedS con infección aguda por COVID-19: 30%

- Afectación respiratoria (tos, distrés, neumonía, SDRA)
- PCR positiva con serología negativa
- Tasa de mortalidad mayor, pacientes de mayor edad y con comorbilidades

3. SIM-pedS tipo Kawasaki: 35%

- Menor edad (media de 6 años)
- Rash y afectación mucocutánea
- 2/3 PCR positiva y serología negativa, 1/3 positivos ambos tests

Diagnóstico del SIM- pedS



Definición OMS

- Paciente <19 años con fiebre >3 días **Y dos** de los criterios siguientes:
 - Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea
 - Hipotensión o shock
 - Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, anomalías coronarias, o valores elevados de troponina/NT-proBNP
 - Coagulopatía (alteración de TP, TTPa o aumento de dímero D)
 - Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)
- **Y aumento** de marcadores de inflamación (VSG, PCR o PCT)
- **Y ninguna otra causa microbiológica** evidente de inflamación
- **Y evidencia de COVID-19** (PCR, prueba antigénica o serología positiva) **o contacto** probable con un caso de COVID-19

DATOS característicos

Datos clínicos

- **Fiebre** casi el 100% de los casos (> 3 días)
- **Síntomas digestivos** (> 50%): dolor abdominal, vómitos, diarrea → apendicitis
- **Exantema**, conjuntivitis, afectación mucosas
- Shock, taquicardia, hipotensión, hipoperfusión
- Cefalea, meningismo, confusión (10-20%)
- Síntomas respiratorios, tos, disnea (10-20%) → **sin compromiso significativo**
- Mialgias

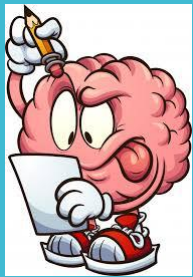
Datos analíticos

- Hemograma: leucocitosis (< 20.000/mm³) con **linfopenia**, neutrofilia, **trombopenia** (> 50.000), anemia leve
- **Marcadores de inflamación elevados**: PCR (> 20mg/dl), VSG, ferritina (> 120mg/dl), fibrinógeno (> 400mg/dl), LDH, IL-6 (> 8,5 pg/ml), PCT
- Coagulación: **dímero D elevado** (> 500 ng/ml)
- Bioquímica: hiponatremia, hipoalbuminemia, aumento de transaminasas
- Marcadores cardíacos: **pro-BNP muy elevado** (> 200ng/L), troponina



Correlación con la gravedad

Diagnóstico diferencial



- **Sepsis** de causa bacteriana
- Otras infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, sarampión)
- Abdomen agudo simulando **peritonitis/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** (Sde de Stevens Johnson)
- Enfermedades **reumatológicas**
- Síndrome de **activación macrofágica**

Pruebas vinculadas al Covid-19



- La mayoría presentan positividad para algún tipo de prueba
- En caso de PCR negativa al inicio, y si sigue sospecha clínica elevada → **repetir a las 24-48 h**
- Si necesidad de VMI → obtener PCR de aspirado traqueal
- Realizar **serología en todos** (PCR positiva o negativa) → mayor rendimiento a los 10 días del inicio del cuadro
- Si PCR negativa con serología negativa y alta sospecha clínica: **repetir serología a las 3-4 semanas del ingreso hospitalario**
- Se ha descrito hasta un 90% serología IgG positiva

Pruebas de imagen

Radiografía de tórax

- Afectación respiratoria hallazgo poco destacado → foco de la infección o alterarse por la afectación cardíaca o por sobrecarga de volumen
- Infiltrado intersticial, condensación, atelectasia o derrame pleural
- Cardiomegalia, redistribución vascular, EAP

Ecografía torácica

Ayuda al diagnóstico, control evolutivo de lesiones

TC de tórax

No se recomienda de rutina
Si neumonía complicada
Mala evolución
Paciente inmunocomprometido

Ecografía o TC abdominal

- Si clínica sugestiva de abdomen agudo
- Ileocolitis

Afectación cardiaca



ECG

- **Inespecífico** (mayoría)
- Alteraciones sugestivas de **afectación miocárdica** (voltajes bajos, anomalías ST, onda T y/o intervalo QR prolongado)
- Bloqueo AV de distintos grados, arritmias supraventriculares y ventriculares

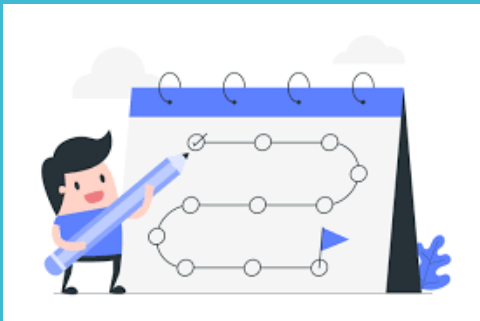
Marcadores de daño miocárdico

- Elevación de Troponinas (55-68%) y NT pro-BNP (83-100%) → más en shock
- **Estudio desde el inicio** → si afectados alta sospecha clínica

Ecocardiograma

- **Realizar en todos los pacientes de forma seriada**
- Forma leve (poca elevación de reactantes): no alteraciones
- Formas más **graves**: disfunción sistólica del VI ($FE < 55\%$), disfunción VD, IM, derrame pericárdico, **ectasia o aneurismas coronarios**

Seguimiento cardiológico



❖ Valoración cardiológica al inicio:

- Ecocardio, ECG, troponinas y NT-proBNP **en las primeras 12 horas de ingreso**
- Repetir si no se mejoría clínica o no hay respuesta al tratamiento

❖ Seguimiento del paciente:

- **a. Estudio normal:** ECG y marcadores a las 72 horas y repetir ecocardiografía a las 6 semanas del diagnóstico
- **b. Elevación de marcadores de lesión cardíaca:** repetir estudio a las 24 horas
- **c. Dilatación coronaria:** repetir ecografía, ECG y marcadores cada 2-3 días, hasta que el tamaño de las coronarias se normalice o estabilice
- **d. ECG diario** si se utiliza medicación que pueda prolongar el intervalo QTc

☐ **Considerar:**

- RMN cardíaca a los 2-6 meses para valorar lesiones residuales
- Angio-TC tórax/abdomen/cerebral/cuello → si aneurismas coronarios con mala respuesta a tratamiento de 1ª línea

Diagnóstico diferencial con Kawasaki



	SIM-pedS	Kawasaki
Edad	Escolar, adolescente (9-10 a)	< 5 años
Procedencia	Africanos, afro-americanos afro-caribeños, hispanos	Este de Asia
Síntomas digestivos	Frecuente	Raro
Shock y disfunción miocárdica	Frecuente	Raro
Marcadores inflamatorios	Mayor elevación	Menor elevación
Linfopenia, trombopenia	Frecuente	Rara



Manejo del SIM-pedS

Todo paciente con estabilidad clínica y sospecha de SIM-PedS → ingresar en planta de hospitalización para observación y tratamiento si procede

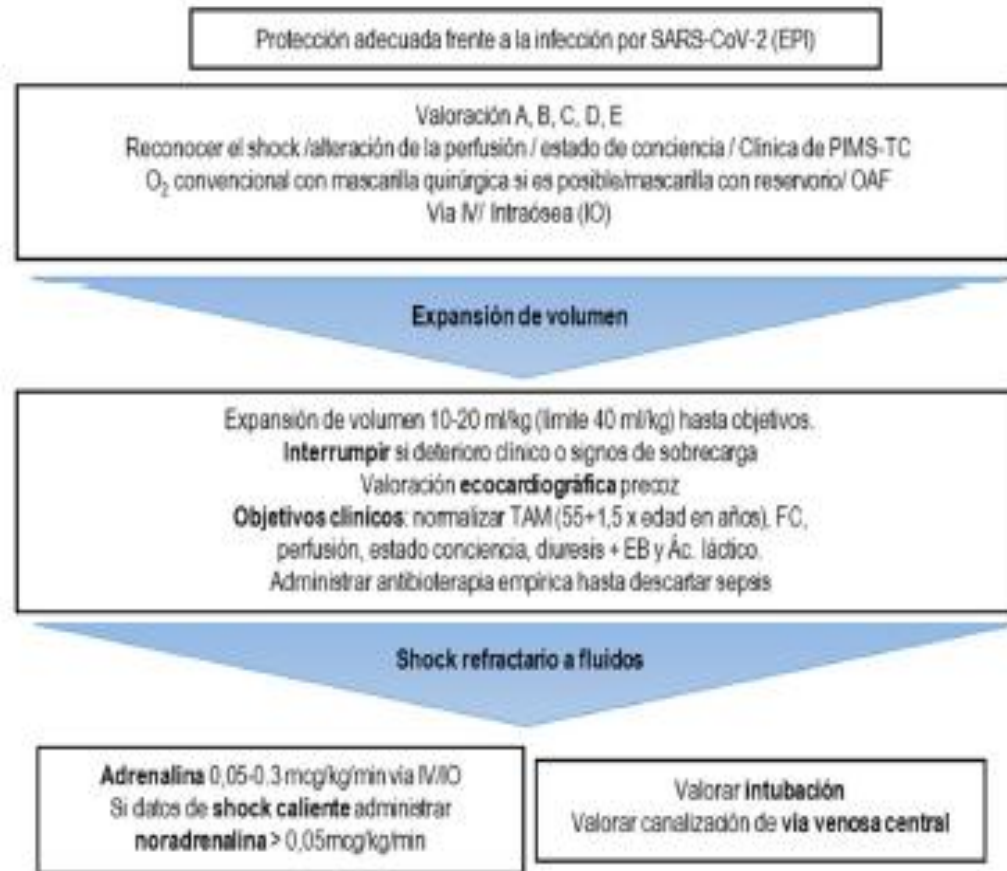


Traslado a UCIP



1. **Inestabilidad hemodinámica** a pesar de expansión de volemia con requerimiento de **soporte vasoactivo**
2. **Afectación miocárdica** comprobada por ecocardiografía
3. Alteración del **estado de conciencia**
4. Requerimiento de **soporte respiratorio** superior a oxigenoterapia en GN
 - Valorar traslado si no mejoría en 8h
 - Oxigenoterapia alto flujo no recomendable en planta (empeoramiento rápido)
6. Signos de **disfunción ≥ 2 órganos** sin mejoría con tratamiento sintomático, inmunomodulador si se considera y medidas de soporte adecuadas

Algoritmo de manejo hemodinámico



- **Si marcadores inflamatorios y cardiacos elevados:** ecocardiográfica precoz (función ventricular, estado de volemia y respuesta a expansión de volumen, derrame)
- **Si disfunción cardíaca** valorar asociar milrinona o si es moderada/grave, levosimendán

Tratamiento farmacológico

- **Antibioterapia** si sospecha de infección bacteriana (no retrasar)
- **Tratamiento inmunomodulador**: usar de forma escalonada
 1. Primera línea: inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y/o corticoides
 2. En casos graves o sin respuesta, se recomienda combinarlos
 3. Bloqueo IL-1 (anakinra), IL-6 (tocilizumab)
- **Antivirales**: no evidencia, en la mayoría no infección activa
 - no beneficio: lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, azitromicina
 - Remdesivir: si infección activa (≥ 12 años, uso compasivo y ensayos)
- **Antitrombótico**
- **Ácido acetil salicílico**

Tratamiento inmunomodulador

- Varón
- < 12 meses
- PCR > 10mg/dl
- Plaquetas < 300.000
- ALT > 100 U/L
- Neutrofilia > 80%
- Na < 133 mmol/L
- Ectasia coronaria al dx

Inmunoglobulinas IV

Serología previa

- Dosis 2 g/kg dosis única → cumplen criterios de EK o SST
- Si inestabilidad hemodinámica: 1 g/kg/día durante dos días
- 2ª dosis a las 36 horas de la finalización de la primera ante la persistencia de fiebre

Corticoides IV

- Como primera opción o para pacientes que no respondan a una primera dosis de IGIV
- Uso precoz ante factores de riesgo para la presencia de aneurismas coronarios o criterios analíticos de activación macrofágica

Corticoterapia



□ Formas leves-moderadas:

- Metilprednisolona (MP) iv 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días y suspender
- Si persiste clínica o marcadores de inflamación elevados: paso a prednisona oral a los 5 días y reducción progresiva en 2-3 semanas

□ Formas graves (shock, altas dosis de inotrópicos/vasopresores):

- MP IV 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días o MP IV 30 mg/kg/día durante 1-3 días (máximo 1 gramo)
- Si buena respuesta, paso a prednisona oral 1-2 mg/kg/día, con disminución progresiva hasta normalización de parámetros inflamatorios

□ Formas Kawasaki-like:

- Asociar corticoides a las IGIV si alto riesgo de resistencia a IGIV
- Si falta de respuesta a IGIV y corticoides, fármacos biológicos

Dexametasona



- Reduce la mortalidad a los 28 días en adultos hospitalizados con COVID-19 y necesidad de O₂ suplementario (mayor beneficio si VM)
- Desaconsejan su empleo en aquellos que no requieren oxígeno
- Dosis 6 mg/día durante **10 días**
- Recientemente **incluye niños** → 0,15 mg/kg cada 24 horas (máx 6 mg)
- En los casos de sospecha de SIM-PedS el corticoide más empleado es la metil-prednisolona a 1-2 mg/kg/día

Otros inmunomoduladores

Bloqueo de IL-1 (anakinra)

- Uso con éxito en la neumonía grave con hiperinflamación por SARS-CoV2, SAM y en EK refractaria a IGIV/corticoides
- En base a esto podría ser de utilidad en SIM-PedS
- Fármaco seguro: VM corta, rapidez acción, bajo riesgo infección bacteriana
- Durante 5-14 días, según respuesta clínica



Bloqueo de IL-6 (tocilizumab)

- Diferentes ensayos en pacientes con neumonía asociada a COVID-19
- Se ha empleado puntualmente en el SIM-PedS
- En pacientes con EK podría acelerar la formación de aneurismas coronarios

Bloqueo anti-TNF (infliximab)

- Alternativa al tratamiento en EK resistente a IGIV
- Experiencia en SIM-PedS limitada
- No modifica el pronóstico coronario a largo plazo

Antitrombótico

- Pocos casos pediátricos con complicaciones tromboembólicas

☐ Considerar profilaxis con HPBM (enoxaparina) en:

- a) Dímero D ≥ 6 veces su valor normal
- b) Paciente inmovilizado
- c) Presencia de aneurismas gigantes
- d) Disfunción severa del ventrículo izquierdo (FE < 30%)
- e) Antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica
- f) Antecedentes personales de patología isquémica arterial

☐ Pautas recomendadas:

- Enoxaparina SC 1 mg/kg/día → control de anti-Xa a las 48-72h (nivel 0,3-0,49)
- Mantener hasta resolución del cuadro y hasta dímero D normalizado

☐ Si tromboembolismo o TVP: enoxaparina SC 1mg/kg/ dosis cada 12h

- Mantener anti-Xa 0,5-1 → control a las 48h
- Mantener durante todo el ingreso, seguimiento al alta por Hematología

Ácido acetil-salicílico

Indicación anti-inflamatoria

- SIM-PedS que cumplan criterios de EK clásico o incompleto
- **30-50 mg/kg/día** VO cada 6 horas hasta 48 horas afebril
- Disminuir a dosis antiagregante **3-5 mg/kg/día** en una dosis

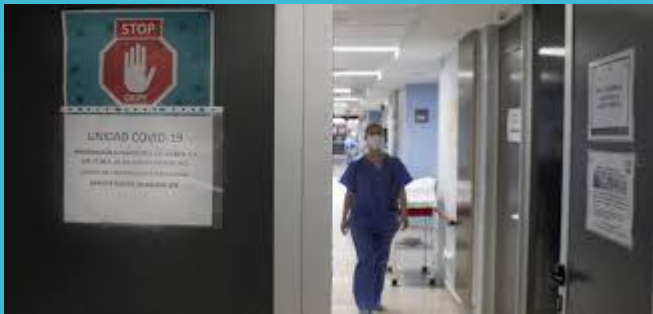


Indicación antiagregante

- SIM-PedS grave sin criterios de Kawasaki pero: aneurismas, datos clínicos o analíticos de inflamación y/o trombocitosis superior a 700.000/mm³
- Se han descrito alteraciones coronarias en pacientes sin características clínicas propias de Kawasaki

➤ **Mantener 6-8 semanas** (y hasta normalización analítica y de ecocardio)

Aislamiento



- Si requiere ingreso en UCIP: habitación aislada con presión negativa
- El personal: mascarilla FFP2 (FFP3 si hay aerosolización), protección ocular, bata impermeable o mono resistente, si intubación doble guante
- El familiar acompañante: PCR realizada y protección adecuada con mascarilla quirúrgica o FFP2, bata y guantes

Retirada de aislamiento:

- Infección activa descartada: 2 PCR negativas obtenidas con ≥ 24 h de diferencia
- Si infección activa: 1-3 días sin clínica y > 10 - 20 días evolución
- Serología IgG positiva con PCR positiva o positivización de esta prueba tras previas negativas -> detección de restos virales sin capacidad infectiva
- **Pacientes con PCR negativa y serología IgG positiva no son infecciosos**

Pronóstico

incierto



- Aunque tiene similitudes con EK y SST → puede ser más grave y requerir con frecuencia ingreso en UCIP
- En general, **buen pronóstico**
- La **tasa de mortalidad** del 1-2%
- La mayoría de los niños con afección cardíaca recuperan la función al momento del alta (20% función levemente disminuida)
- La frecuencia de las complicaciones **a largo plazo** se desconocen ya que los datos de seguimiento posteriores al alta aún no están disponibles

CRITERIOS DE ALTA

- Afebril 48 horas.
- Mejoría clínica y analítica.
- Normalidad de función cardíaca.
- Sin necesidades de oxígeno.
- Ausencia de complicaciones graves.
- Valorar ambiente epidemiológico y riesgo de contagio.

Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS)

Alberto García-Salido^{a,b,*}, Jordi Antón^{c,d}, José David Martínez-Pajares^{e,f}, Gemma Giralte García^{g,h}, Borja Gómez Cortés^{i,j}, Alfredo Tagarro^{k,l} y Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2¹

TRATAMIENTO HOSPITALARIO DE PACIENTE CON SIM-PedS



Figura 2 Tratamiento y seguimiento hospitalario del paciente con SIM-PedS.

Conclusiones



- Afectación multisistémica
- Disregulación inmunitaria **tardía**
- Niños mayores o adolescentes (DD con EK)
- Manejo **multidisciplinar**
- Importancia del **estudio cardiológico** seriado ante sospecha clínica
- Valorar **antibioterapia** empírica hasta resultado de cultivos
- Función limitada de la terapia antiviral
- Tratamiento con **inmunoglobulinas y/o corticoides**
- Tratamiento **antiagregante** si clínica grave con elevación de parámetros inflamatorios y afectación coronaria
- Profilaxis **antitrombótica** si factores de riesgo, aumento de Dímero D o encamamiento prolongado
- En general, **buen pronóstico y baja mortalidad** (pendientes datos a largo plazo)

Referencias bibliográficas

- Ramcharan T, Nolan O, Yi Lai C, Prabhu N, Krishnamurthy R, Ritcher A, et al. Paediatric Infammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020; 41: 1-11
- Caro-Patón G, Martínez A, García A, Cabrero M, Tamariz A, Nieto Montserrat. 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*. 2020; 25: 1-12
- Beth M, Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. Uptodate [en línea] [20/11/20]. Disponible en: [Coronavirus disease 2019 \(COVID-19\): Multisystem inflammatory syndrome in children \(MIS-C\) clinical features, evaluation, and diagnosis - UpToDate](#)
- Beth M, Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. Uptodate [en línea] [20/11/20]. Disponible en: [Coronavirus disease 2019 \(COVID-19\): Multisystem inflammatory syndrome in children \(MIS-C\) management and outcome - UpToDate](#)
- Dufort E, Koumans E, Chow E, Rosenthal E, Muse A, Rowlands J et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; 383:347-358
- Tanner T, Wahezi D. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. *Paediatr Respir Rev*. 2020; 35: 81-87
- Grupo de redacción multidisciplinar conformado por la Asociación Española de Pediatría. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). [internet] [consultado: 11-11-20]. Disponible en: [aep.sim-peds.v1.pdf\(aeped.es\)](#)
- Carlos JC, Slocker M, Belda S, Jordan I, Menéndez JJ, Parrilla J, et al. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por Sars-Cov-2 en cuidados intensivos. [internet] [consultado: 3-12-20]. Disponible en: [Protocolo_SECIP_v9_OCT2020.pdf](#)
- Redactores pertenecientes a la Asociación Española de Pediatría (AEP). Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por Sars-Cov-2. [internet] [consultado: 27-11-20]. Disponible en: [Microsoft Word - b26-11-AEP-SEIP-SECIP-SEUP_DOCUMENTO DE MANEJO CLINICO DEL PACIENTE PEDIATRICO.docx\(aeped.es\)](#)
- García A, Antón J, Martínez J, Giralte G, Gómez B, Tagarro A. Documento español de consenso sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr*
- Costa J, Caritg J, Morillo A, Noguera T, Esteban E, Palomeque A. Síndrome de shock tóxico: experiencia en una UC 2007;66(6):566-72

¡Gracias!