

ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO VINCULADO A SARS-CoV-2 (SIM-PedS). REVISIÓN DE NUESTRA CAUSÍSTICA



Ponentes:

Concepción Baquero Gómez. Urgencias Pediátricas
M. Luisa Domínguez Quintero. Cardiología Pediátrica

Moderador:

Borja Croche Santander. Jefe de servicio Pediatría
Hospital Juan Ramón Jiménez

ÍNDICE

01

INTRODUCCIÓN

02

CASOS CLÍNICOS

03

ABORDAJE Y
ACTUALIZACIONES

04

CONCLUSIONES

01. INTRODUCCIÓN

Diciembre 2019: Nueva enfermedad respiratoria causada por un coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2).

11 Marzo 2020, OMS: Estado de pandemia.



Abril de 2020: presentación en niños como síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable que coincide en el tiempo con la pandemia de SARS-CoV-2 y se asocia con infección reciente o activa por este virus.

Hablamos de lo mismo...

- Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado al SARS-CoV-2 (PIMS-TS)
- Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado al SARS-CoV-2 (MIS-C)
- Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PEDS)
- Síndrome hiperinflamatorio pediátrico.
- Shock hiperinflamatorio pediátrico.



Contexto Epidemiológico



Incidencia incierta.

Más frecuente en niños mayores/adolescentes, sanos y de raza negra o hispana (mediana de edad 8-10 años).

-- Comorbilidades más frecuentes: obesidad y asma.

La mayoría de los pacientes: serología IgG positiva y aumento de biomarcadores de inflamación. Sugiere una **disregulación inmunitaria desencadenada por SARS-CoV-2 (coincidente con el desarrollo de una respuesta inmune adquirida) más que un efecto patogénico directo.**

-- Factores del huésped.

SIM-PedS es un nuevo trastorno inflamatorio postinfeccioso que ha emergido tras la pandemia por COVID-19 y que se presenta como una enfermedad grave en la mayoría de los casos:

- 70-80% requiere cuidados intensivos
- 50-60% disfunción VI y miocarditis
- 10% aneurismas arterias coronarias

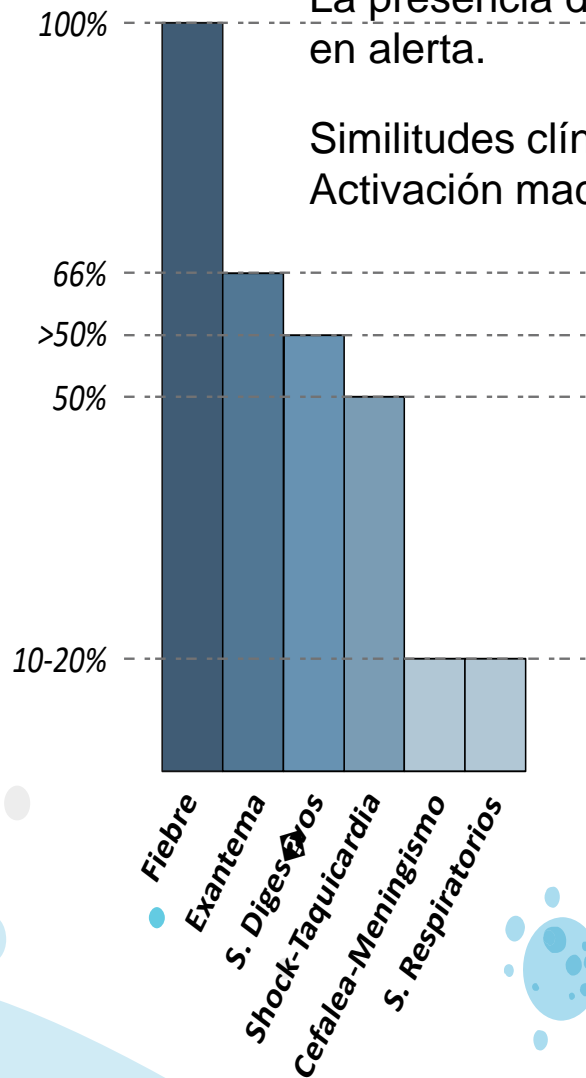
Sospecha clínica



Momento de inicio y expresividad clínica son variables.

La presencia de fiebre y afectación de dos o más órganos debe ponernos en alerta.

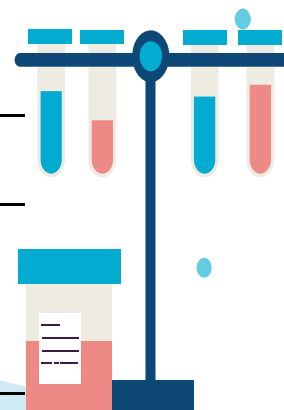
Similitudes clínicas: enfermedad de Kawasaki, sd. Shock tóxico, sd. Activación macrofágica.



Frecuencia	Signos
100%	Fiebre > 3 días
> 66%	Exantema (eritrodermia, escarlatiniforme, eritema multiforme, livedo reticularis)
> 50%	Síntomas digestivos (dolor abdominal, vómitos, diarrea)
50%	Shock, taquicardia, hipotensión, hipoperfusión
10-20%	Cefalea, meningismo, confusión
10-20%	Síntomas respiratorios

Pruebas complementarias

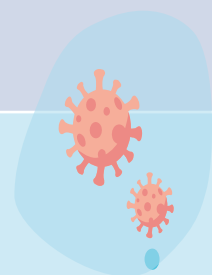
<i>Pruebas</i>	Alteraciones analíticas
Hemograma	<ul style="list-style-type: none">- Leucocitosis (habitualmente < 20.000/mm³) con linfopenia- Anemia variable- Trombopenia leve (normalmente > 50.000/mm³)
Ionograma	<ul style="list-style-type: none">- Hiponatremia
Bioquímica hepática y albúmina	<ul style="list-style-type: none">- Aumento de transaminasas- Hipoalbuminemia
Bioquímica cardíaca	<ul style="list-style-type: none">- Aumento de BNP (>35 pg/ml) o NT-proBNP (>125 pg/ml) y troponina ultrasensible (>14 ng/l)
Gasometría	<ul style="list-style-type: none">- Acidosis metabólica/respiratoria, según estado clínico
Marcadores inflamatorios	<ul style="list-style-type: none">- Elevación de PCR (>20 mg/dl), PCT (>0.5 mcg/ml), IL-6 (>8.5 pg/ml) y ferritina (>120 mg/dl)
Estudio de coagulación	<ul style="list-style-type: none">- Aumento de fibrinógeno (>400 mg/dl)- Aumento significativo del Dímero D (>500 ng/ml)- TP/TPPA alterados
Hemocultivo	<ul style="list-style-type: none">- Generalmente negativos
Otros	<ul style="list-style-type: none">- Considerar presencia de coinfecciones- Urocultivo- PCR en aspirado nasal para patógenos respiratorios- Cultivo de heces/PCR patógenos en heces



Pruebas complementarias



Ecocardiografía	Función VI deprimida Anomalías arterias coronarias Insuficiencias valvulares Derrame pericárdico
Rx torax	Normal Opacidades en vidrio esmerilado Derrames pleurales
TC torax	Similar Rx
Abdomen (Eco/TC)	Líquido libre Ascitis Inflamación intestinal/mesentérica Adenitis



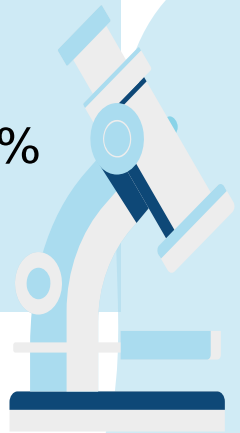
Pruebas complementarias

La mayoría de los pacientes con síntomas compatibles presentan positividad para alguna prueba diagnóstica para SARS-COV2 (RT-PCR y serología)

Realizar en todos los pacientes:

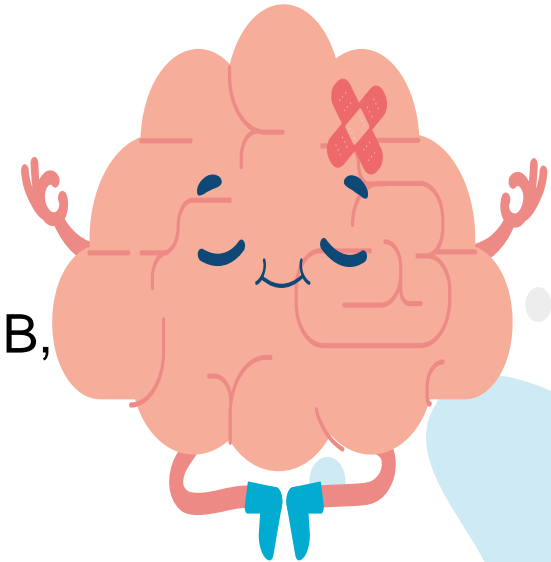
- RT-PCR de SARS-COV2. Si es negativa repetir en 24-48 horas. Si necesidad de VMI: realizar aspirado traqueal para RT-PCR.
- Serología mediante técnica automatizada (ELISA). Repetir a las 3-4 semanas si serología y RT-PCR negativa.

RT-PCR positiva en 26-55% casos / Serología IgG positiva en 90%



Diagnóstico diferencial

- Enfermedad de Kawasaki.
- COVID-19 agudo severo.
- Sepsis de causa bacteriana.
- Síndrome de shock tóxico.
- Abdomen agudo: peritonitis/apendicitis.
- Infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, VEB, CMV).
- Miocarditis infecciosa.
- Reacción de hipersensibilidad a fármacos (Síndrome de Stevens Johnson)
- Enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica, lupus)
- Linfocitosis hemofagocítica (síndrome de activación macrofágica)



Diferencias con Enfermedad de Kawasaki



	MIS-C	Enfermedad Kawasaki
<i>Incidencia</i>	Descendencia africana e hispana	Japón
<i>Edad de aparición</i>	> 7 años	< 5 años
<i>Presentaciones clínicas</i>	Disfunción VI y Shock. Síntomas GI y neurológicos	1/4 desarrolla dilataciones en arterias coronarias
<i>Marcadores inflamatorios</i>	Mayor aumento: - Plaquetopenia - Linfopenia - PCR - Ferritina - Pro-BNP	No diferencias en valores de Dímero D

**Niños pequeños: características clínicas de enfermedad de Kawasaki-like
Niños mayores: miocarditis y shock*

Diferencias con Sd. Shock Tóxico

A pesar de la superposición en la presentación clínica, la relación entre MIS-C y el síndrome shock tóxico parece improbable debido a:

- Negatividad de los hemocultivos.
- Ausencia de evidencia de toxinas estreptocócicas y estafilocócicas.

Los estudios para excluir una infección causada por superantígenos son aún escasos.

Diferencias con Covid-19 agudo grave

SIM-PedS	COVID Agudo Grave
Niños previamente sanos	Comorbilidades
Antecedentes de infección previa. Títulos anticuerpos más altos.	
Síntomas respiratorios secundarios a shock/disfunción cardiaca	Afectación pulmonar
Síntomas gastrointestinales más frecuentes	
Disfunción cardiovascular	
Marcadores inflamatorios más elevados. Linfopenia y trombocitopenia más frecuentes	
	Hallazgos mucocutáneos raros

02. CASOS CLÍNICOS



①

5 años

Femenino

Caucásico



②

4 años

Femenino

Caucásico



③

13 años

Masculino

Caucásico



④

4 años

Femenino

Caucásico



⑤

3 años

Femenino

Magrebí



⑥

6 años

Masculino

Magrebí

Síntomas clínicos



5 años



4 años



13 años



4 años



3 años



6 años

Febre	Febre	Febre	Febre	Febre	Febre
Dolor Abdom.	Dolor Abdom.	Dolor Abdom.		Dolor Abdom.	Dolor Abdom.
Diarrea					Diarrea
Vómitos	Vómitos	Vómitos	Vómitos	Vómitos	Vómitos
Exantema				Exantema	
Conjuntivitis			Conjuntivitis	Conjuntivitis	Conjuntivitis
	Alt. Orofaringe		Alt. Orofaringe		

Alteraciones cardiacas



5 años



4 años



13 años



4 años



3 años



6 años

Alt. Ecocardio	X		X	X	X	X
Disfunción Miocárdica			X			
Dilatación Coronaria			X			
Derrame Pericárdico	X		X	X	X	
Otros hallazgos			Insuficiencia tricuspídea moderado		Insuficiencia mitral leve - moderada	Insuficiencia mitral leve

Manejo terapéutico



5 años



4 años



13 años



4 años



3 años



6 años

UCIP	7 días		7 días		4 días	2 días
O2 (GGNN)			2 días			
Soporte Vasoactivo			3 días			
IGIV			SI	SI		SI
Corticoides	SI	SI	SI	SI	SI	SI
AAS			SI	SI	SI	SI
ATB CEFOTAXIMA	7 días	10 días	5 días	5 días	5 días	5 días
ACOS	35 días		10 días	8 días	8 días	7 días
Tiempo Ingreso	8 días	6 días	13 días	9 días	13 días	7 días

Pruebas para SARS-COV-2



5 años



4 años



13 años



4 años



3 años



6 años

Fecha ingreso

28/ 12

18/ 03

24/ 08

25/ 08

11/ 09

15/ 10

RT PCR

—

+

—

+

—

—

28/ 12

18/ 03

24/ 08

05/ 08

12/ 09

14/ 10

IgM

+

—

—

—

—

—

IgG

+

+

+

+

+

+

29/ 12

23/ 03

25/ 08

25/ 08

12/ 09

15/ 10

FIEBRE**AFECTACIÓN ORGÁNICA (AISLADA O MÚLTIPLE)**

1. GASTROINTESTINAL: DOLOR ABDOMINAL, DIARREA O VÓMITOS.
2. HEPÁTICA: ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS
3. CARDIOVASCULAR: HIPOTENSIÓN, SHOCK, DISFUNCIÓN CARDÍACA, DERRAME PERICÁRDICO, INSUFICIENCIAS VALVULARES, MIOCARDITIS, ECTASIAS/ANEURISMAS CORONARIOS
4. RESPIRATORIA: TOS, ODINOFAGIA, INFILTRADOS PULMONARES, DERRAME PLEURAL
5. DERMATOLÓGICA/MUCOSAS: CONJUNTIVITIS, EDEMA PERIORAL, EXANTEMA
6. NEUROLÓGICO: CEFALEA, IRRITABILIDAD, LETARGO, CONFUSIÓN.

ALTERACIONES ANALÍTICAS INFLAMATORIAS

1. AUMENTO DE PCR, PCT, VSG, FIBRINÓGENO, DÍMERO D, FERRITINA
2. DISMINUCIÓN DE ALBÚMINA, LINFOCITOS
3. MARCADORES CARDÍACOS: AUMENTO DE TROPONINAS, PRO BNP

PRUEBA COVID + CONFIRMADO MEDIANTE PCR, SEROLOGÍA O AG
CONTACTO CON + EN LAS 4 SEMANAS PREVIAS AL INICIO DE LOS SÍNTOMAS

EXCLUSIÓN DE OTRAS CAUSAS

< 18 años y un criterio de cada grupo que incluya: fiebre, afectación orgánica, alteración analítica, contacto o prueba + y exclusión de otras causas.

POSIBLE SIMPEDS. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

1º NIVEL:

- HEMOGRAMA, PCR, PCT, GLUCOSA, UREA, CREATININA, ASAT, ALAT, IONES. SISTEMÁTICO ORINA
- EAB
- HEMO-UROCULTIVO. VALORAR PL
- PANEL VIRUS RESPIRATORIOS, PCR SARS-COV-2

2º NIVEL:

- COAGULACIÓN
- DÍMERO D
- FERRITINA
- ALBÚMINA
- TROPONINA T, PRO-BNP
- LDH
- CK, CK-MB
- SEROLOGÍA SARS-CoV2
- EKG Y ECOCARDIO
- RX TÓRAX
- ECOGRAFÍA ABDOMINAL (SI SÍNTOMAS INTESTINALES)

3º NIVEL:

- PCR VEB/CV/ADENO-ENTEROVIRUS
- IL-10, IL-6
- TRIGLICÉRIDOS
- sCD25 (considerar estudio de síndrome hemofagocítico si criterios)

POSIBLE SIMPEDS

SÍ

SIGNOS DE SHOCK

NO

UCIP
ABC
ATB EMPÍRICA
IGIV 2G/KG (max 100g)
BOLO DE METILPREDNISOLONA 10 mg/kg/día (max 1 g) 3 días. LUEGO 2 mg/kg/día 1-3 días
ANTICOAGULACIÓN PROFILÁCTICA (HNF 10 UI/kg/h iv o HBPM 0'5mg/kg s.c /12 h)
AAS 3-5 mg/kg/día (máx 100 mg)

NO MEJORIA

ANAKINRA 4-6 mg/kg/día s.c aumentando a 2 mg/kg/día si no hay respuesta (máx 400 mg/día)

SI NO MEJORÍA CLÍNICA CONSIDERAR OTROS BIOLÓGICOS (tocilizumab, infliximab) o 2º dosis de IGIV 2 g/kg

CRITERIOS DE KAWASAKI (COMPLETO O INCOMPLETO) CON O SIN AFECTACIÓN CARDÍACA

SÍ

SIMPEDS KAWASAKI-LIKE

IGIV 2G/KG (max 100g)
AAS 3-5 mg/kg/día (máx 100 mg)
PREDNISOLONA 2 mg/kg/día (2 semanas) en alteración coronaria, < 1 a y en aquellos con riesgo alto de resistencia a IGIV
Considerar profilaxis con HBPM

NO

SIMPEDS INFLAMATORIO INESPECÍFICO

Considerar:
IGIV 2G/KG (max 100g)
AAS 3-5 mg/kg/día (máx 100 mg)
PREDNISOLONA 2 mg/kg/día (descenso lento) Considerar profilaxis con HBPM

NO MEJORIA

BOLO DE METILPREDNISOLONA 10 mg/kg/día (max 1 g) 3 días. LUEGO 2 mg/kg/día 1-3 días
2º dosis de IGIV 2 gr/kg
BIOLÓGICOS (ANAKINRA, TOZILIZUMAB)

POSIBLE SIMPEDS

SÍ

SIGNOS DE SHOCK

NO

UCIP
ABC
ATB EMPÍRICA
IGIV 2g/Kg (max 100g)
BOLO DE METILPREDNISOLONA 10 mg/kg/día (max 1 g) 3 días.
LUEGO 2 mg/kg/día 1-3 días (máx 60 mg/día)
ANTICOAGULACIÓN PROFILÁCTICA (HNF 10 UI/kg/h iv o HBPM 0'5mg/kg s.c /12 h)
AAS 3-5 mg/kg/día (máx 100 mg). No si plaq < 80.000

CRITERIOS DE KAWASAKI (COMPLETO O INCOMPLETO) CON O SIN AFECTACIÓN CARDÍACA

NO MEJORIA en 24-36 h tras tratamiento inicial

DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS

ANAKINRA 4-6 mg/kg/día s.c aumentando 2 mg/kg/día si no hay respuesta (máx 400 mg/día)

SI NO MEJORÍA CLÍNICA CONSIDERAR OTROS BIOLÓGICOS (tocilizumab, infliximab) o 2º dosis de IGIV 2 g/kg

POSIBLE SIMPEDS

SIGNOS DE SHOCK

NO

CRITERIOS DE KAWASAKI (COMPLETO O INCOMPLETO) CON O SIN AFECTACIÓN CARDÍACA

SÍ

NO

SIMPEDS KAWASAKI-LIKE

IGIV 2g/Kg (max 100g)
AAS 3-5 mg/kg/día (máx 100 mg)
METILPREDNISOLONA 2 mg/kg/día en:
alteración coronaria, y
en aquellos con riesgo alto de
resistencia a IGIV.
Considerar profilaxis con HBPM

SIMPEDS INFLAMATORIO
INESPECÍFICO

Considerar:
IGIV 2g/Kg (max 100g)
AAS 3-5 mg/kg/día (máx
100 mg)
PREDNISOLONA 2
mg/kg/día (descenso
lento) Considerar
profilaxis con HBPM

NO MEJORIA

BOLO DE METILPREDNISOLONA 10
mg/kg/día (max 1 g) 3 días. LUEGO 2
mg/kg/día 1-3 días
2º dosis de IGIV 2 gr/kg
BIOLÓGICOS (ANAKINRA, TOCILIZUMAB)

Enfermedad de Kawasaki

1. Fiebre ≥ 5 días

2. Presencia ≥ 4 signos:

- Inyección conjuntival bulbar bilateral
- Cambios en mucosa orofaríngea y labios
- Cambios en extremidades
- Exantema polimorfo (predominio en tronco)
- Adenopatía cervical $>1,5$ cm (generalmente unilateral)

3. Exclusión de otras entidades

ALTO RIESGO DE RESISTENCIA A IGIV:

- Varón
- Menor de 12 meses
- PCR mayor de 100mg/l
- Cifra de plaquetas inferior a 300.000/mm
- ALAT mayor de 100 UI/l
- Neutrofilia superior al 80%
- Sodio menor de 133 mmol/l).

KAWASAKI INCOMPLETO:

Pacientes con fiebre prolongada de causa inexplicada con menos de 4 de los criterios diagnósticos principales para la EK y con hallazgos de laboratorio o ecocardiográficos compatibles.

PACIENTES CLÍNICAMENTE ESTABLES SIN AFECTACIÓN CARDÍACA O CON RECUPERACIÓN TOTAL DE LA MISMA Y QUE SE ENCUENTREN AFEBRILES AL MENOS DURANTE 48 HORAS: ALTA HOSPITALARIA.

- CONTROL CLÍNICO-ANALÍTICO A LAS 2 Y 4 SEMANAS TRAS EL ALTA.
- ECO, EKG, ANALÍTICA (HEMOGRAMA, PCR, ENZ CARDÍACAS, PROBNP Y VALORES NO NORMALIZADOS AL ALTA). MANTENER AAS 4 -6 SEMANAS.
- RESTRICCIÓN DE ACTIVIDAD FÍSICA DURANTE 2 SEMANAS.
- NO PRECISAN SEGUIMIENTO TRAS ESTE PERÍODO AQUELLOS PACIENTES SIN PRESENTACIÓN KAWASAKI LIKE Y SIN CORONARIOPATÍA TRAS 4 SEMANAS.
- NO ADMINISTRAR VACUNAS DE VIRUS VIVOS HASTA 11 MESES DESPUÉS DEL TTO CON IG.

PACIENTES CON AFECTACIÓN CARDÍACA (ALTERACIÓN DE MARCADORES) CON FUNCIÓN NORMAL O CON DISFUNCIÓN LEVE RECUPERADA:

- CONTROL CLÍNICO-ANALÍTICO A LAS 2 Y 4 SEMANAS TRAS EL ALTA.
- ECO, EKG, HOLTER EKG 24 H, ANALÍTICA (HEMOGRAMA, PCR, ENZ CARDÍACAS, PROBNP Y VALORES NO NORMALIZADOS AL ALTA). MANTENER AAS 4 -6 SEMANAS. SUSPENDER SI NO CORONARIOPATÍA
- TEST DE ESFUERZO A LOS 3 MESES + ANALÍTICA + VALORAR RMNC
- ECO, EKG, ANALÍTICA (HEMOGRAMA, PCR, ENZ CARDÍACAS, PROBNP) HOLTER EKG 24 H A LOS 6 Y 12 MESES.
- RESTRICCIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DURANTE 3 MESES.

SI PERSISTE DISFUNCIÓN VENTRICULAR AL ALTA: SEGUIMIENTO MÁS ESTRECHO EN FUNCIÓN DE LA ALTERACIÓN CARDÍACA Y RESTRICCIÓN DE LA ACTIVIDAD BASADAS EN LAS GUÍAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA Y MIOCARDITIS EN NIÑOS.

PACIENTES CON AFECTACIÓN CORONARIA:

- SE AÑADE A LO ANTERIOR LAS RECOMENDACIONES FORMULADAS PARA LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI DE LA GUÍA DE LA AHA DE 2017 EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE ECTASIAS/ ANEURISMAS Y EL TAMAÑO DE LOS MISMOS.

04 Conclusiones

- La infección aguda por SARS-CoV-2 en niños es generalmente leve. Sin embargo hay que considerar un nuevo síndrome inflamatorio pediátrico temporalmente asociado al SARS-COV-2, que puede producir patología grave y efectos secundarios a largo plazo.
- SIM-PedS parece ser una reacción inmunológica postviral a la enfermedad por COVID-19 de la que aún se desconocen los factores genéticos susceptibles.
- Se ignoran las diferencias fisiopatológicas entre el SIM-PedS, EK y el sd. de shock tóxico, así como los pacientes con enfermedad por COVID que evolucionarán hacia esta entidad.
- Las consecuencias a medio y largo plazo, así como las secuelas de los aneurismas coronarios, son aún desconocidas y precisan de un seguimiento estrecho.
- Es necesario establecer un tratamiento óptimo para revertir la inflamación sistémica y prevenir las alteraciones coronarias.
- La comunidad científica necesita generar una evidencia clara y unificada para el diagnóstico y el tratamiento óptimo de este cuadro.



Bibliografía

- Whittaker E, Bamford A, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269.
- Jiang Li, Tang K, Levin M. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e276–88. Published August 17, 2020
- Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA* 2020; 324:294.
- Kabeerdoss, Jayakanthan et al. “Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management.” *Rheumatology international* vol. 41,1 (2021): 19-32.
- Valverde, Singh, et al. Acute cardiovascular manifestation in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. (*Circulation* 2021) 143:21-32.
- Capone CA, Misra N, Ganigara M, et al. Six Month Follow-up of Patients With Multi-System Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2021;148(4):e202105097
- Radia, Trisha et al. “Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation.” *Paediatric respiratory reviews* vol. 38 (2021): 51-57.
- Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, et al. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. *Front Pediatr*. 2021;9:667507. Published 2021 May 26.
- Matsubara D, Kauffman HL, et al. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *J AM coll Cardiol*. (2020) 76:1947-61.
- Henderson L,W. Canna S 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 2. *Arthritis & Rheumatology*. Vol. 73, No. 4, April 2021, pp e13–e29.

GRACIAS

