

Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Asociado a COVID-19 (SIM-C)

Dra. Silvia Juliana Palacio Osorio.
Residente 1 año de Pediatría - USS
22 de abril 2021

EVOLUCION DE LA PANDEMIA POR SARS COV-2



CORRESPONDENCE | [VOLUME 395, ISSUE 10237, P1607-1608, MAY 23, 2020](#)

Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic

[Shelley Riphagen](#) ✉ • [Xabier Gomez](#) • [Carmen Gonzalez-Martinez](#) • [Nick Wilkinson](#) • [Paraskevi Theocharis](#)

Published: May 07, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)

An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study

[Lucio Verdoni, MD](#) • [Angelo Mazza, MD](#) • [Annalisa Gervasoni, MD](#) • [Laura Martelli, MD](#) • [Maurizio Ruggeri, MD](#) • [Matteo Ciuffreda, MD](#) • et al. [Show all authors](#)

Published: May 13, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)



Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)



Distributed via the CDC Health Alert Network
May 14, 2020, 4:45 PM ET
CDCHAN-00432

Revista Latinoamericana de
Infectología Pediátrica

EDITORIAL

doi: 10.35366/95645

Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes

Multisystemic inflammatory syndrome associated with
COVID-19 in children and adolescents

Raymundo Rodríguez-Herrera,* Mauricio Rivera-Díaz[‡]

MULTIPLES NOMBRES AL INICIO DE LA PANDEMIA:

Síndrome pediátrico multisistémico inflamatorio.

Choque hiperinflamatorio en niños con covid-19

Síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico asociado temporal a sars-cov-2 (PIMS-TS),

Síndrome multisistémico inflamatorio en niños.

Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EUA (CDC) modificó el término a MIS-C.

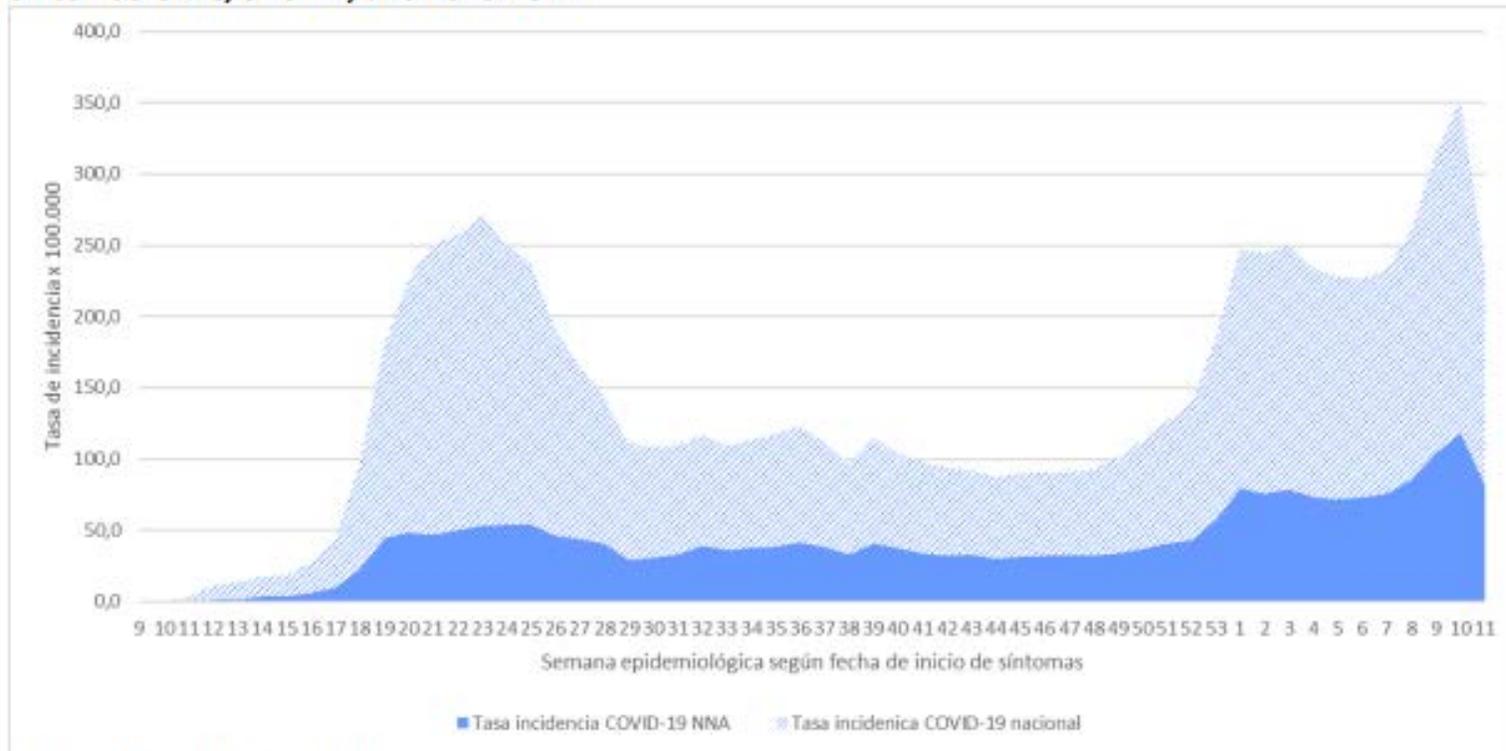
la **OMS** define a esta nueva entidad con el nombre de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM/MIS) en niños y adolescentes con COVID-19.

EPIDEMIOLOGÍA

- ▶ ocurre en <1% por ciento de los niños con infección confirmada por SARS-CoV-2.
- ▶ Se presenta 4 a 6 semanas posterior a infección por SARS- CoV-2
- ▶ Edad media: 9,2 (8,5 a 9,9; 53%).
- ▶ Sexo masculino: 54%.
- ▶ Previamente sano 78%
- ▶ Comorbilidades: obesidad, 24%
- ▶ comorbilidad respiratoria: 6%
- ▶ Contacto conocido 29%.
- ▶ RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 38%.
- ▶ Serología positiva SARS-CoV-2 68%.
- ▶ 80% de los casos requirió hospitalización en unidades de cuidados intensivos.
- ▶ Un 2% de los casos reportados fallecen.

EPIDEMIOLOGÍA

Figura 3. Incidencia nacional de casos de COVID-19 en NNA y población general según fecha de inicio de síntomas-Chile, SE 9-11, año 2020-2021*

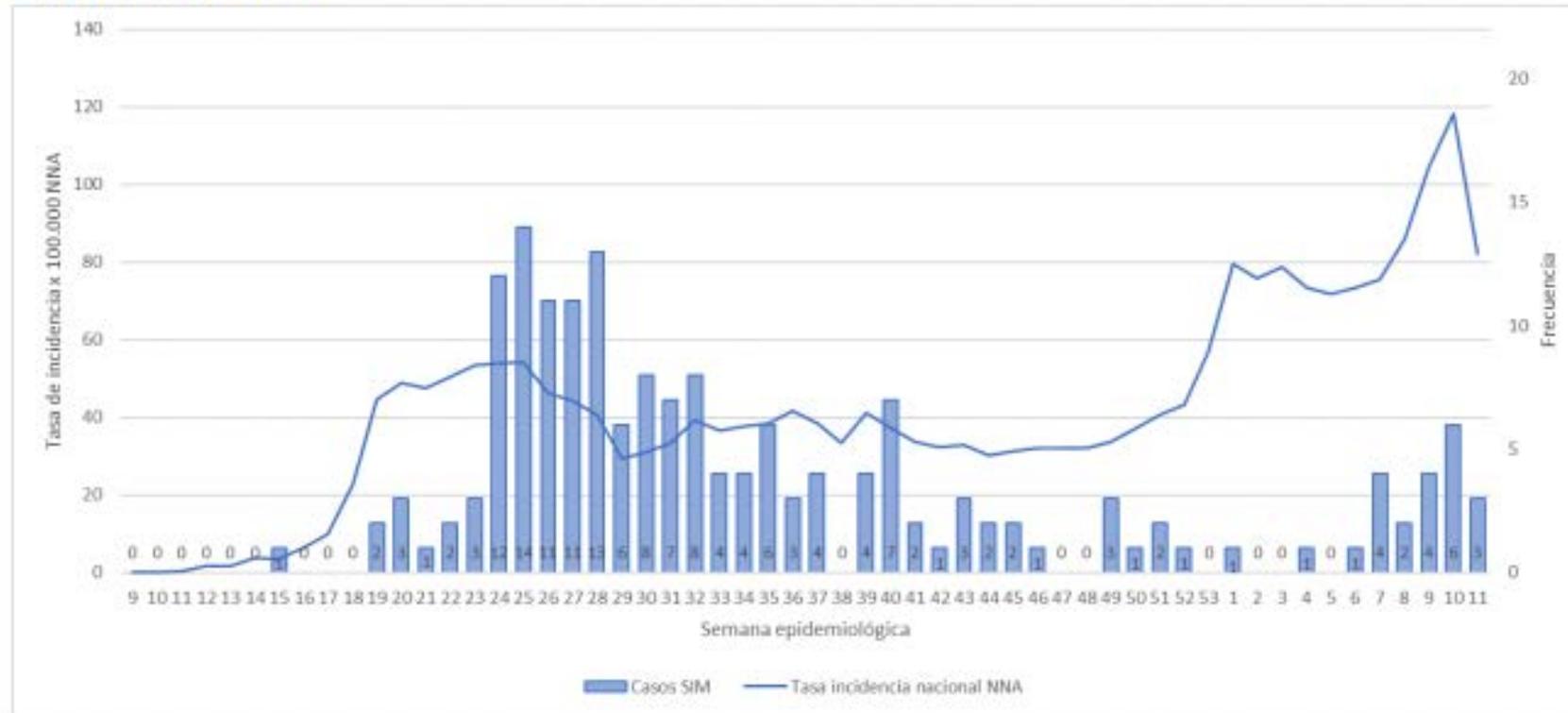


*Datos provisionales al 21 de marzo 2021.

Fuente: EPIVIGILA, Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile.

EPIDEMIOLOGÍA

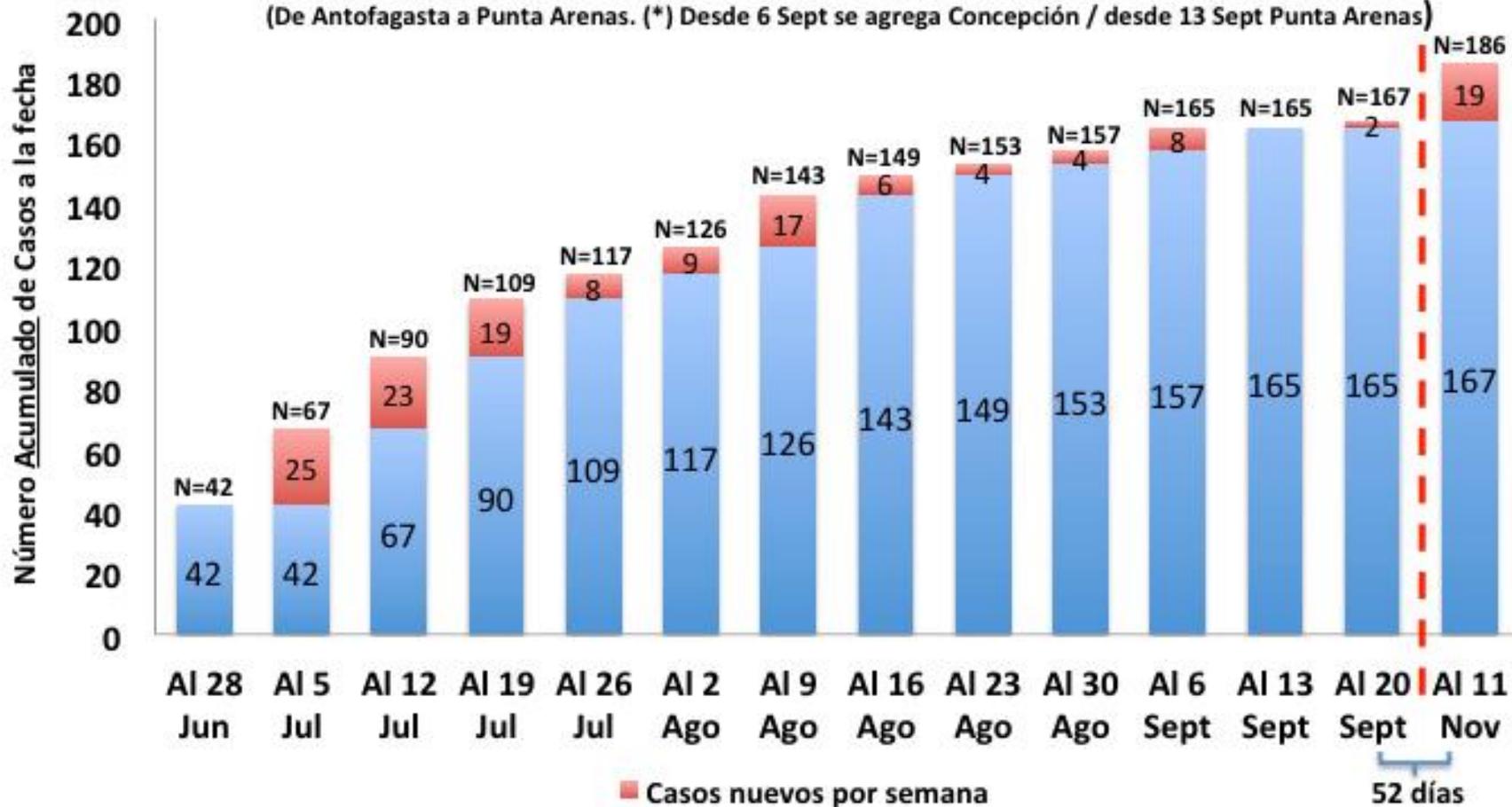
Figura 25. Casos SIM e incidencia COVID-19 según semana epidemiológica en NNA-Chile, SE 9-12, año 2020-2021*



Casos PIMS/MIS-C

(Comunicación preliminar, Red Infectología Pediátrica; n=28 Centros en Chile)

(De Antofagasta a Punta Arenas. (*) Desde 6 Sept se agrega Concepción / desde 13 Sept Punta Arenas)



Centro de Salud (n=28 centros)	Casos PIMS desde 1 Enero al 8 marzo 2021	Casos PIMS al 21 de marzo 2021 ACUMULADO	Casos PIMS al 28 de marzo 2021 ACUMULADO	Casos PIMS al 4 de Abril 2021 ACUMULADO	Casos PIMS al 11 de Abril 2021 ACUMULADO
H Roberto del Río	1	3	5	5	5
H E González Cortes	4	5	8	9	9
Hospital Félix Bulnes	1	1	1	2	2
H L Calvo Mackenna	0	1	2	2	2
Cl Alemana de Stgo	0	0	0	0	0
H San Borja Arriarán	0	0	0	0	0
H Van Buren Valpo	0	0	0	1	1
Cl Santa María Stgo	2	3	3	3	3
Cl Indisa Stgo	0	0	0	0	1
H Militar Santiago	0	0	0	0	0
H de Antofagasta	2	2	2	3	4
Hospital de Osorno	1	1	1	2	2
H Sótero del Río	0	0	0	0	0
Hospital Concepción	0	2	2	2	2
H de Los Ángeles	0	0	1	1	2
H G Fricke Viña	1	1	1	1	1
Hospital La Florida	1	1	2	3	3
Cl Red Salud Santiago	0	0	0	1	1
Clínica Bupa Santiago	0	0	0	0	0
Hospital Clínico PUC	1	1	1	1	1
H de Carabineros	0	0	0	0	0
H de Puerto Montt (+Castro)	1	2	3	4	4
H Arica	0	0	0	1	1
H de Punta Arenas	0	0	0	0	0
Hospital Valdivia	1	1	1	1	1
H Talca	0	0	1	1	2
H San Felipe	0	0	1	1	1
Clínica Las Condes	0	0	0	0	0
Clínica Ciudad del Mar (Viña)	--	--	--	--	1
Clínica U Andes	--	--	--	0	0
Hospitales: S Juan Dios, Tisné, Red Salud Vitacura	0	0	0	0	0
TOTAL	16	24	35	44	49

Período	Casos nuevos	Región Metropolitana	Regiones
1 enero – 8 marzo (67 días)	16	10	6
9 Marzo – 21 marzo (13 días)	8	5	3
22 marzo – 28 marzo (7 días)	11	7	4
29 marzo – 4 abril (7 días)	9	4	5
5 abril – 11 abril	5	1	4
TOTAL Acumulado 2021	49	27	22

Casos preliminares, Red de Reporte Infecto Ped (Arica a Pta. Arenas, 34 hospitales públicos y privados)

Se agrega Clínica Bupa Santiago desde el 9 de agosto 2020
 Se agrega Hospital de Concepción desde el 6 de septiembre 2020
 Se agrega Hospital de Punta Arenas desde el 13 de septiembre 2020
 Se agrega Hospital de Arica y Clínica U Andes desde el 21 de marzo 2021
 Se agrega Clínica Ciudad del Mar desde el 11 de abril 2021

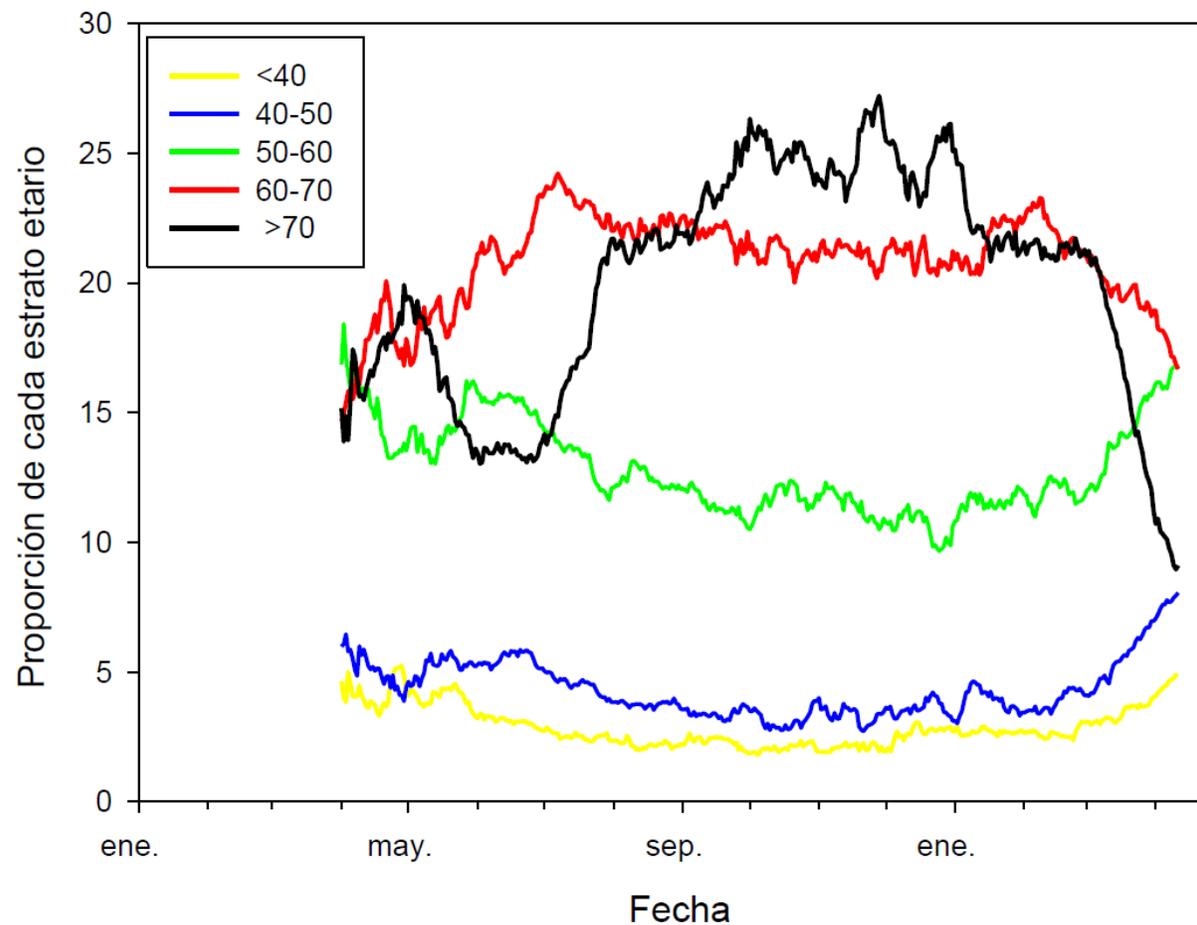
INFORME COVID-19 CHILE AL 11/04/2021

Mauricio Canals L. (Escuela de Salud Pública Universidad de Chile)

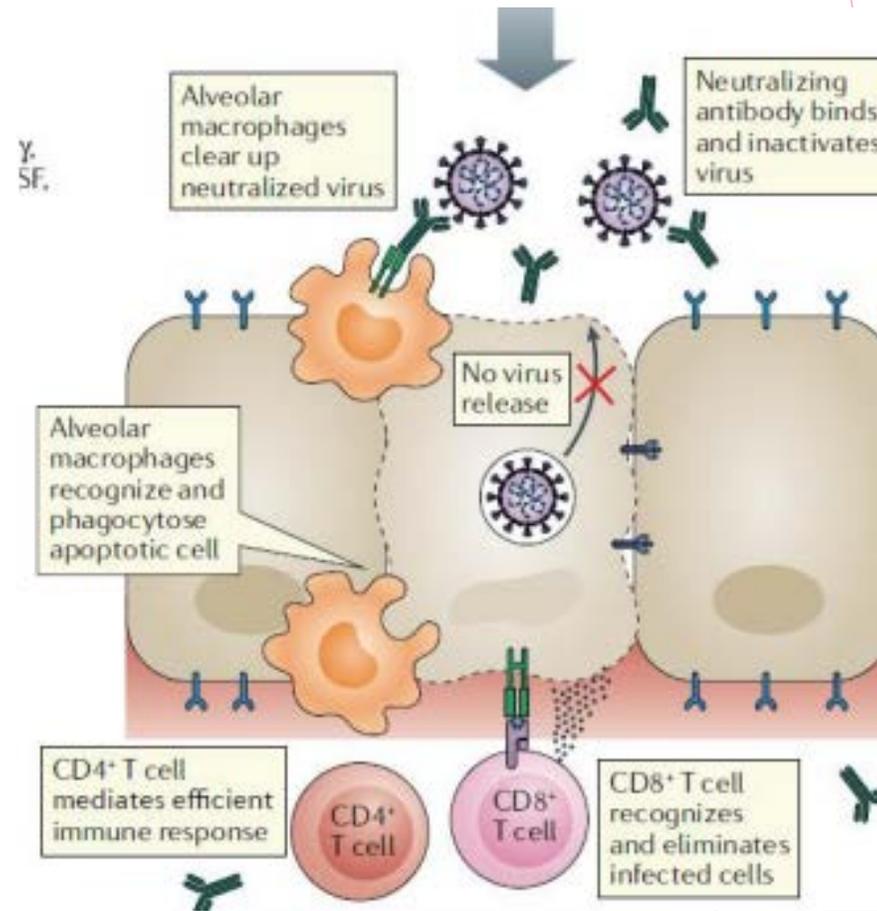
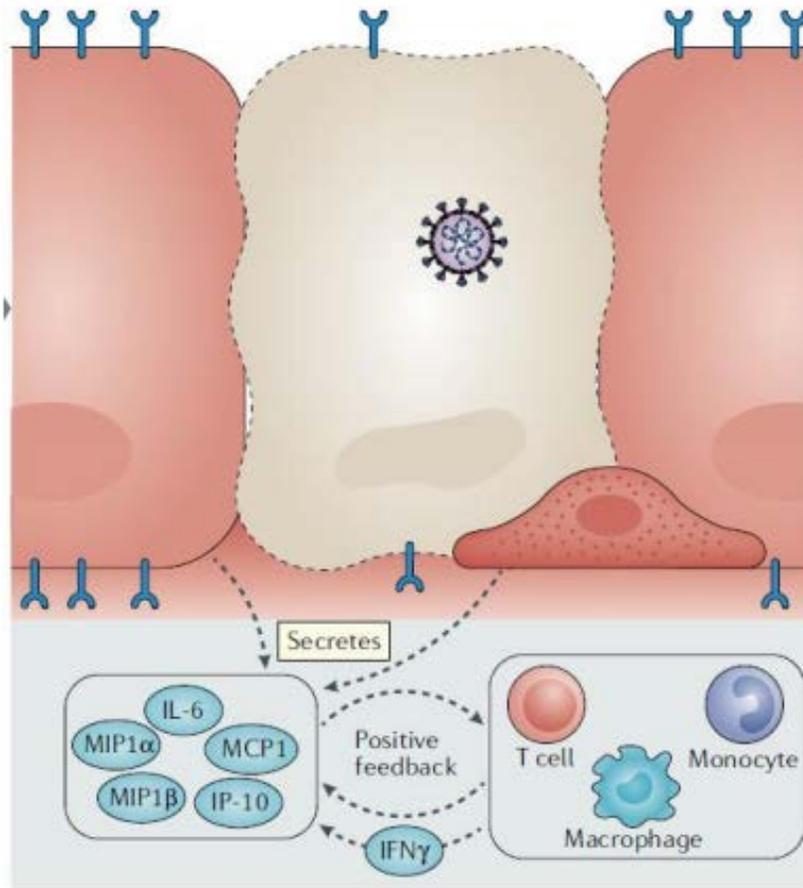
Casi estables pero con una muy alta incidencia de casos reportados (estable, dentro de su gravedad). La carga UCI seguirá aumentando aún por 7-14 días. Algunas esperanzas de descenso, aún sin claro efecto poblacional de la vacuna (sólo indicios).

COVID-19 en el mundo

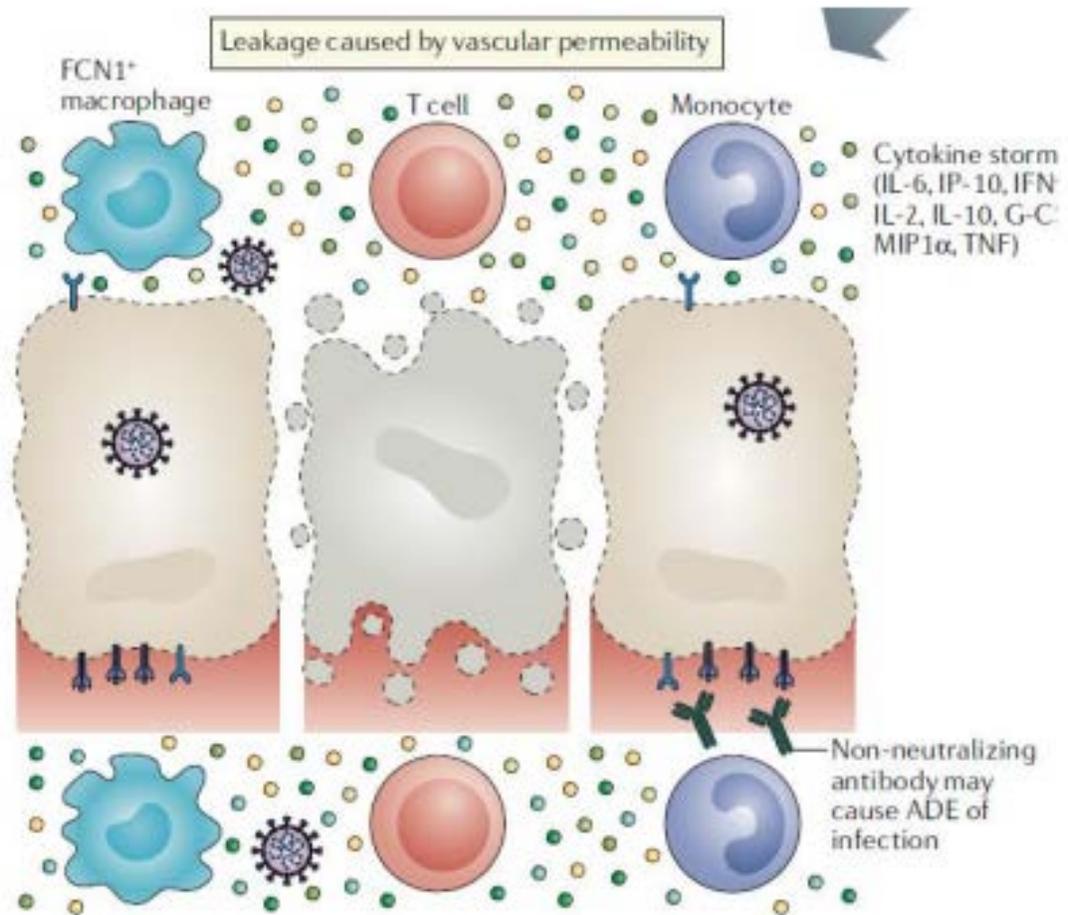
Figura 8. Evolución de la estructura de edades de pacientes COVID en UCI.
Fuente Ministerio de Ciencias, producto 9.



FISIOPATOLOGÍA



FISIOPATOLOGÍA



RESPUESTA INMUNE DISFUNCIONAL:

- Infiltración excesiva de monocitos, macrófagos y células T.
- Tormenta de citoquinas sistémicas.
- Daño multiorgánico e inflamación generalizada.

FISIOPATOLOGÍA

- ▶ **Desregulación inmunitaria** : respuesta inmunitaria anormal, con algunas similitudes con la enfermedad de Kawasaki (KD), el síndrome de activación de macrófagos (MAS) y el síndrome de liberación de citocinas. MIS-C parece tener un inmunofenotipo que es distinto de KD y MAS.
- ▶ Los factores del huésped son responsables de la respuesta inflamatoria anormal en MIS-C.
- ▶ **Mecanismos de lesión miocárdica:**
 - ▶ Lesión por inflamación sistémica.
 - ▶ Miocarditis viral aguda.
 - ▶ Hipoxia.
 - ▶ Miocardiopatía por estrés.
 - ▶ Isquemia causada por afectación de la arteria coronaria (AC).

PEDIATRICS

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Research Briefs

SARS-CoV-2 Polymorphisms and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

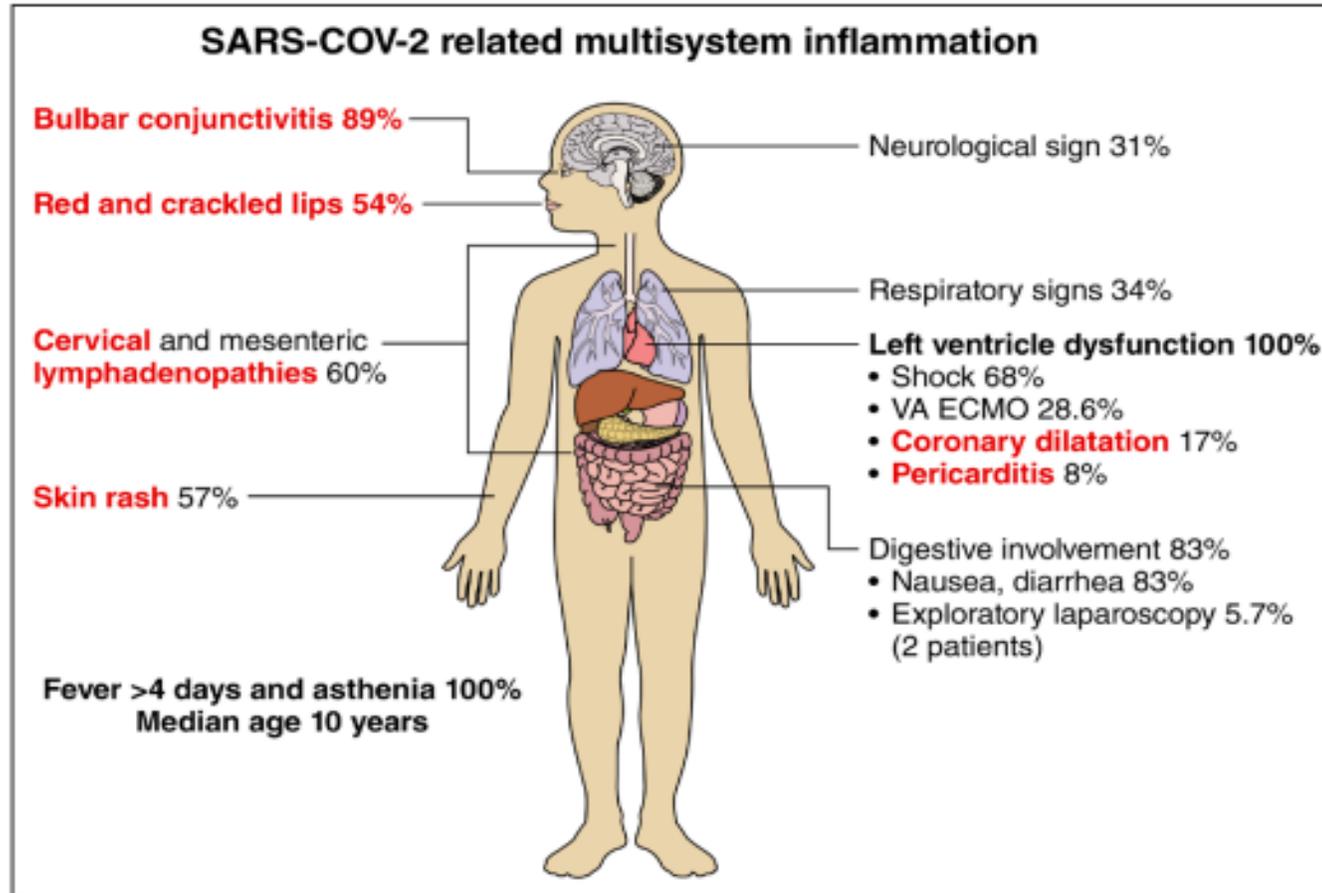
Juanita Pang, Florencia A.T. Boshier, Nele Alders, Garth Dixon and Judith Breuer

Pediatrics December 2020, 146 (6) e2020019844; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-019844>

CUADRO CLINICO DEL SIM-C



CUADRO CLINICO DEL SIM-C



LEADING ARTICLE

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2

Susanna Esposito¹  · Nicola Principi²

Table 3 Main clinical manifestations for a diagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children

Involved organ system	Reported prevalence (%)	Main symptom
Gastrointestinal	82–87	Diarrhea, vomiting, abdominal pain
Dermatological/ mucocutaneous	69–73	Skin rash, conjunctivitis
Cardiovascular	71–100	Myocardial dysfunction, vasogenic shock, myocardial infarction, coronary artery dilation or aneurysm, arrhythmia
Respiratory	14–47	Upper respiratory tract infection, shortness of breath, pneumonia, acute respiratory distress syndrome
Neurologic	22–55	Headache, dysarthria, dysphagia, meningism, cerebellar ataxia, global proximal muscle weakness, reduced reflexes
Renal	3–38	Acute insufficiency



EMERGING INFECTIOUS DISEASES®

EID Journal > Volume 27 > Early Release > Main Article

Disclaimer: Early release articles are not considered as final versions. Any changes will be reflected in the online version in the month the article is officially released.

Volume 27, Number 5—May 2021

Dispatch

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Chile, May–August 2020

Carmen Niño-Taravilla¹, Hugo Otaola-Arca, Natalie Lara-Aguilera, Yuri Zuleta-Morales, and Paula Ortiz-Fritz

Author affiliations: Clínica INDISA, Santiago, Chile (C. Niño-Taravilla); Hospital Roberto del Río, Santiago (C. Niño-Taravilla, N. Lara-Aguilera, Y. Zuleta-Morales, P. Ortiz-Fritz); Clínica Alemana de Santiago, Santiago (H. Otaola-Arca)

tabla 1

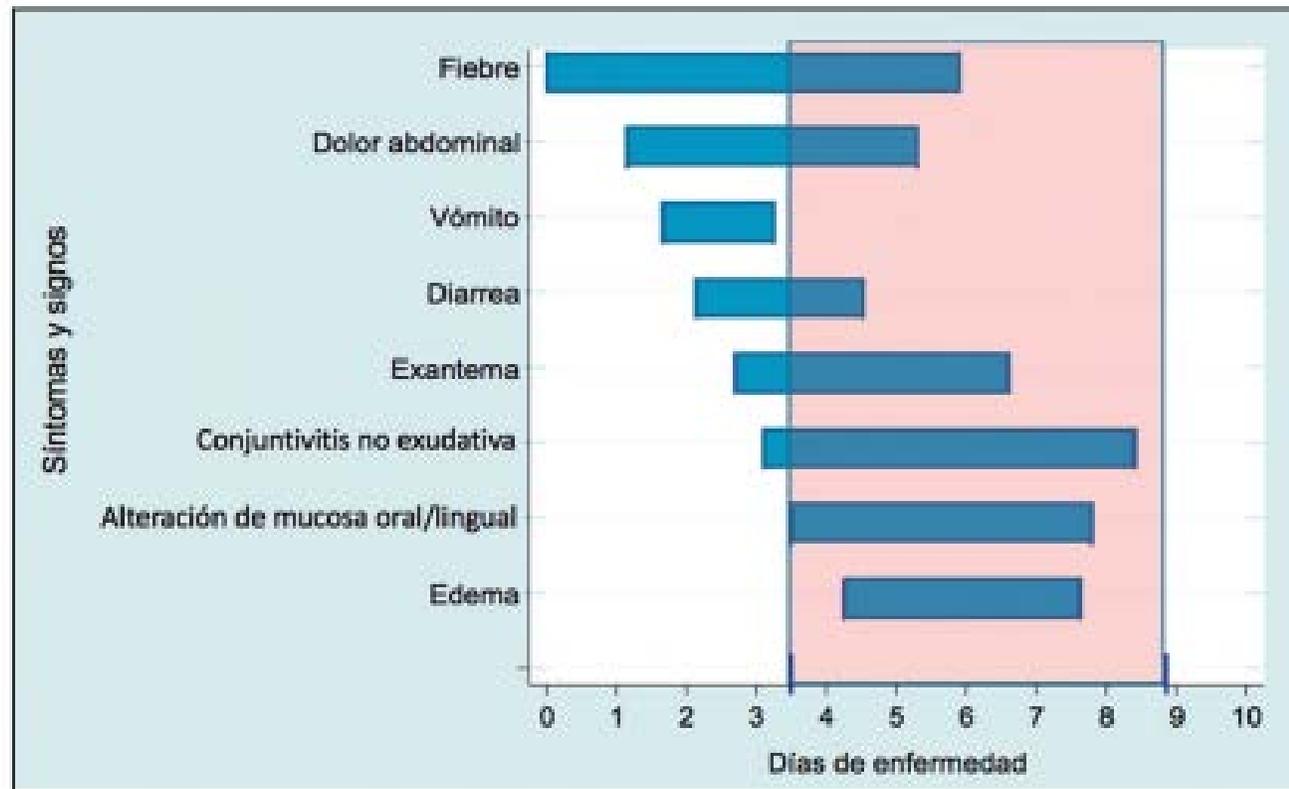
Características de 26 niños con síndrome inflamatorio multisistémico asociado con la enfermedad por coronavirus, Chile, mayo-agosto de 2020 *

Característica	Valor
Edad mediana, años (IQR)	6.5 (2.0-10.5)
Sexo	
METRO	15 (57.7)
F	11 (42.3)
Condiciones concurrentes	
No	20 (76.9)
Obesidad / sobrepeso	3 (11.5)
Prematuro	1 (3.8)
Leucemia linfoblástica aguda, síndrome de Down	1 (3.8)
Nacionalidad	
chileno	19 (73.1)
venezolano	3 (11.5)
peruano	2 (7.7)
Colombiana	1 (3.8)
haitiano	1 (3.8)

Contacto con paciente con SRAS-CoV-2 positivo	10 (38.5)
Resultados de la PCR del SARS-CoV-2	
Negativo	18 (69.2)
Positivo	7 (26.9)
Indeterminado	1 (3.8)
Resultados del ensayo serológico SARS-CoV-2	
Negativo	3 (11.7)
IgM- IgG +	9 (50.0)
IgM + IgG +	6 (33.3)
Resultados de PCR positivos para otras coinfecciones	
Rinovirus	1 (3.8)
Rinovirus y adenovirus	1 (3.8)

Signos y síntomas	
Fiebre	26 (100.0)
Tos	7 (26.9)
Diarrea	16 (61.5)
Vómitos	12 (46.2)
Dolor abdominal	17 (65.4)
Conjuntivitis	15 (57.7)
Erupción	16 (61.5)
Choque	24 (92.3)
Vasoplejía	18 (75.0)
Cardiogénico	1 (4.2)
Mezclado	5 (20.8)
Miocarditis	12 (46.2)

EVOLUCIÓN Y DURACIÓN DE SÍNTOMAS Y SIGNOS



DEFINICION DE CASO DE SIM -C SEGÚN LA OMS

Niños y adolescentes entre 0 y 19 años con Fiebre ≥ 3 días* con DOS de los siguientes criterios:

1. **Exantema o conjuntivitis** bilateral no supurativa y/o afectación mucocutánea
2. **Hipotensión o shock**
3. **Disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias** (datos ecocardiográficos) y/o elevación de parámetros de daño miocárdico (troponinas y/o Pro BNP)
4. **Coagulopatía** (alteración TP, TTPA, elevación Dímero D ($2 \times > 1.000$))
5. **Afectación Gastrointestinal** (vómitos, diarrea o dolor abdominal)

Y

Elevación de PCR (>50 mg/L) y/o PCT > 1 ng/dl

Y

Sin otras etiologías demostrables que expliquen plausiblemente el caso

Y

Evidencia de infección COVID-19 (RPC, serología, nexo epidemiológico)

*NOTA: existen definiciones que consideran fiebre mayor o igual a 24 horas y disfunción o compromiso de solo 1 órgano lo que permite aumentar la sensibilidad diagnóstica

La mayoría de los niños son sanos, sin antecedentes mórbidos de importancia y de sexo masculino

OTRAS DEFINICIONES DE CASO:

Criterios	Royal College of Pediatrics and Child Health	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades	OMS
Edad	Todos los niños (edad no definida)	<21 años	0-19 años
Fiebre	Fiebre persistente ($\geq 38,5$ ° C)	Temperatura $\geq 38,0$ ° C durante ≥ 24 horas o fiebre subjetiva durante ≥ 24 horas	Fiebre durante ≥ 3 días
Síntomas clínicos	Ambos de los siguientes: 1. disfunción de uno o varios órganos; y 2. características adicionales	Ambos de los siguientes: 1. enfermedad grave (hospitalizado); y 2. ≥ 2 sistemas de órganos afectados	Al menos 2 de los siguientes: 1. erupción cutánea, conjuntivitis e inflamación mucocutánea; 2. hipotensión o shock; 3. compromiso cardíaco; 4. coagulopatía; 5. síntomas gastrointestinales agudos

OTRAS DEFINICIONES DE CASO:

Criterios	Royal College of Pediatrics and Child Health	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades	OMS
Inflamación	Los 3 de los siguientes: 1.neutrofilia; y 2.aumento de PCR; y 3.linfopenia	Evidencia de laboratorio de inflamación que incluye, pero no se limita a, 1 o más de los siguientes: 1.↑PCR; 2.↑ VHS 3.↑ fibrinógeno; 4.↑ procalcitonina; 5.↑ D- dímero; 6.↑ ferritina; 7.↑ LDH; 8.↑ IL-6; 9.neutrofilia; 10.linfopenia; 11.hipoalbuminemia	Marcadores de inflamación elevados, incluidos cualquiera de los siguientes: 1.↑ PCR; 2.↑ VHS; 3.↑ procalcitonina

OTRAS DEFINICIONES DE CASO:

Criterios	Royal College of Pediatrics and Child Health	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades	OMS
Enlace a SARS - CoV - 2	Positivo o negativo por PCR	Hallazgos actuales o recientes de lo siguiente: 1. positivo por PCR; 2. positivo por serología; 3. positivo por prueba de antígeno; <i>o</i> 4. Exposición a COVID-19 en las 4 semanas anteriores	Evidencia de COVID-19 por lo siguiente: positivo por PCR; positivo por prueba de antígeno; positivo por serología; <i>o</i> probable contacto COVID-19
Exclusión	Otras infecciones	Sin diagnóstico alternativo	Sin causa microbiana obvia



Sociedad Chilena de Infectología

“Guía y Recomendaciones para la sospecha diagnóstica y manejo del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2”
Versión 2.0 (abril 2021)

Fiebre \geq 3 días* con DOS de los siguientes criterios:

- 1.- Exantema o conjuntivitis bilateral no supurativa y/o afectación mucocutánea
- 2.- Hipotensión o shock
- 3.- Disfunción miocárdica y/o elevación de parámetros de daño miocárdico (troponinas y/o Pro BNP)
- 4.- Coagulopatía (alteración Tiempo de Protrombina, TTPA, elevación Dímero D (> 1.500 ng/dl))
- 5.- Afectación gastrointestinal (vómitos, diarrea o dolor abdominal)

Y

Elevación de PCR (>50 mg/L) y/o PCT > 1 ng/dl

Y

Sin otras etiologías demostrables que expliquen plausiblemente el caso

Y

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

***NOTA:** considerar el diagnóstico y tomar exámenes de primera línea en un paciente con fiebre mayor o igual a 24 horas y disfunción severa de uno o más órganos o compromiso hemodinámico con o sin signos y síntomas de Enfermedad de Kawasaki.

FENOTIPOS CLINICOS



CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKY TIPICO

- ▶ Presencia de **fiebre por 5** o más días Y **4 o más** de los siguientes criterios:
- ▶ 1. **Eritema y fisura** labios, lengua aframbuesada, y/o eritema de mucosa oral o faríngea.
- ▶ 2. **Inyección conjuntival** bulbar sin exudado.
- ▶ 3. **Rash**: maculopapular, eritrodermia difuso, o eritema multiforme (No rash vesicular)
- ▶ 4. **Eritema y edema** de manos y pies en la fase aguda, y/o descamación periungueal en fase subaguda
- ▶ 5. **Linfadenopatía** cervical ($\geq 1.5\text{cm}$ diámetro), usualmente unilateral.

DIFERENCIAS ENTRE ENFERMEDAD DE KAWASAKY (EK) Y SIM- C

- ▶ Edad levemente mayor que en enfermedad de Kawasaki.
- ▶ Mayor compromiso digestivo y neurológico como forma de presentación inicial.
- ▶ Presencia de shock asociado a síntomas de EK.
- ▶ Tendencia a la linfopenia, trombocitopenia y elevación mayor de parámetros inflamatorios (proteína C reactiva (PCR), Procalcitonina y Dimero D).

Tabla 3. Diferencias clínicas y de laboratorio entre Enfermedad de Kawasaki y SIM-COVID-19		
	Enfermedad de Kawasaki	SIM-C
Etnia	Origen asiática	Origen Latino - afro caribeño
Etiología	Gatillado por agente infeccioso desconocido (CoV?)	Asociación temporal con SARS-CoV-2 (4 a 6 semanas después)
Identificación de MO	No	RPC SARS-CoV-2 (+) ≈ 25-30% Serología SARS-CoV-2 IgG y/o IgM (+) ≈ 75%
Edad	6 meses – 5 años (Mediana 3 años)	Mediana 9 años
Síntomas Gastrointestinales	Raros	Frecuentes ≈ 100%
Shock	5% KSS (Kawasaki Shock Syndrome)	Frecuente ≈ 60 %
Alteraciones coronarias	4-13%	≈ 25%
Parámetros inflamatorios	Elevados PCR - VHS	Extremadamente elevados PCR - VHS
Linfopenia	Raro	Frecuente ≈ 80%
Necesidad de UPC	4%	≈ 80%
Resistencia Ig IV	10 – 20%	≈ 25%
Mortalidad	0,17%	2%

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

- ▶ Sepsis de causa bacteriana.
- ▶ Infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, sarampión en población no inmunizada).
- ▶ Abdomen agudo.
- ▶ SST estreptocócico o estafilocócico.
- ▶ Miocarditis por otros microorganismos.
- ▶ EK no relacionada con SARS-CoV-2.
- ▶ Reacción de hipersensibilidad a fármacos (síndrome de Stevens Johnson).
- ▶ Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica y otras enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes).
- ▶ Linfocitosis hemofagocítica primarias o secundarias (SAM).



CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA SINDROME DE ACTIVACION MACROFAGICA.

Tabla 4. Criterios Diagnósticos para el Síndrome de Activación Macrofágica
Al menos 5 de los 8 criterios:
1.- Fiebre
2.- Esplenomegalia
3.- Citopenias en al menos 2 líneas celulares en sangre periférica: <ul style="list-style-type: none">- Hb < 9,0 g/dL (en menores de 1 mes Hb <10 g/dL)- Plaquetas < 100.000 /mm³- Neutrófilos < 1.000 mm³
4.- Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia: <ul style="list-style-type: none">- Triglicéridos ≥ 300 mg/dL- Fibrinógeno < 1,5 gr/L
5.- Hemofagocitosis documentada en médula ósea, bazo y/o ganglios linfáticos.
6.- Baja o nula degranulación de células Natural Killers (NK) (CD107a disminuido)
7.- Ferritina ≥ 500 ug/L
8.- CD 25 soluble > 2400 U/ml
<i>Ref: Am J Clin Pathol 2013; 139:713-727; J Rheumatol 2011;38:764-8; Indian Journal of Pediatrics 2016, 83(3), 248-253; British Journal of Haematology, 2013, 161, 609-622.</i>

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Tabla 4. Recomendación de exámenes a realizar en todos los pacientes con sospecha de SIM-COVID-19

Exámenes en fase de diagnóstico o de primera línea
Hemograma completo con fórmula diferencial - VHS - PCR
Pruebas hepáticas: transaminasas bilirrubina
Perfil bioquímico: albúmina - ferritina *
Pruebas de coagulación: TP - TTPA - Dímero D, fibrinógeno
GSV, ELP
Función renal: creatinina, Nitrógeno ureico
CK, CK-MB, troponinas
ECG

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

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

Estudio SARS-CoV-2

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

Exámenes de descarte de otro foco

Hemocultivos 1 y 2

Orina completa - Urocultivo

IF o RPC virus respiratorios

Radiografía de tórax

Otros estudios según hallazgos del examen físico: test pack faríngeo- cultivo faríngeo, IgM Mycoplasma, IgM VEB, otro.

Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2

Hematologic parameters and biomarkers predictors of severity in Multisystem Inflammatory Syndrome in children associated with SARS-CoV-2

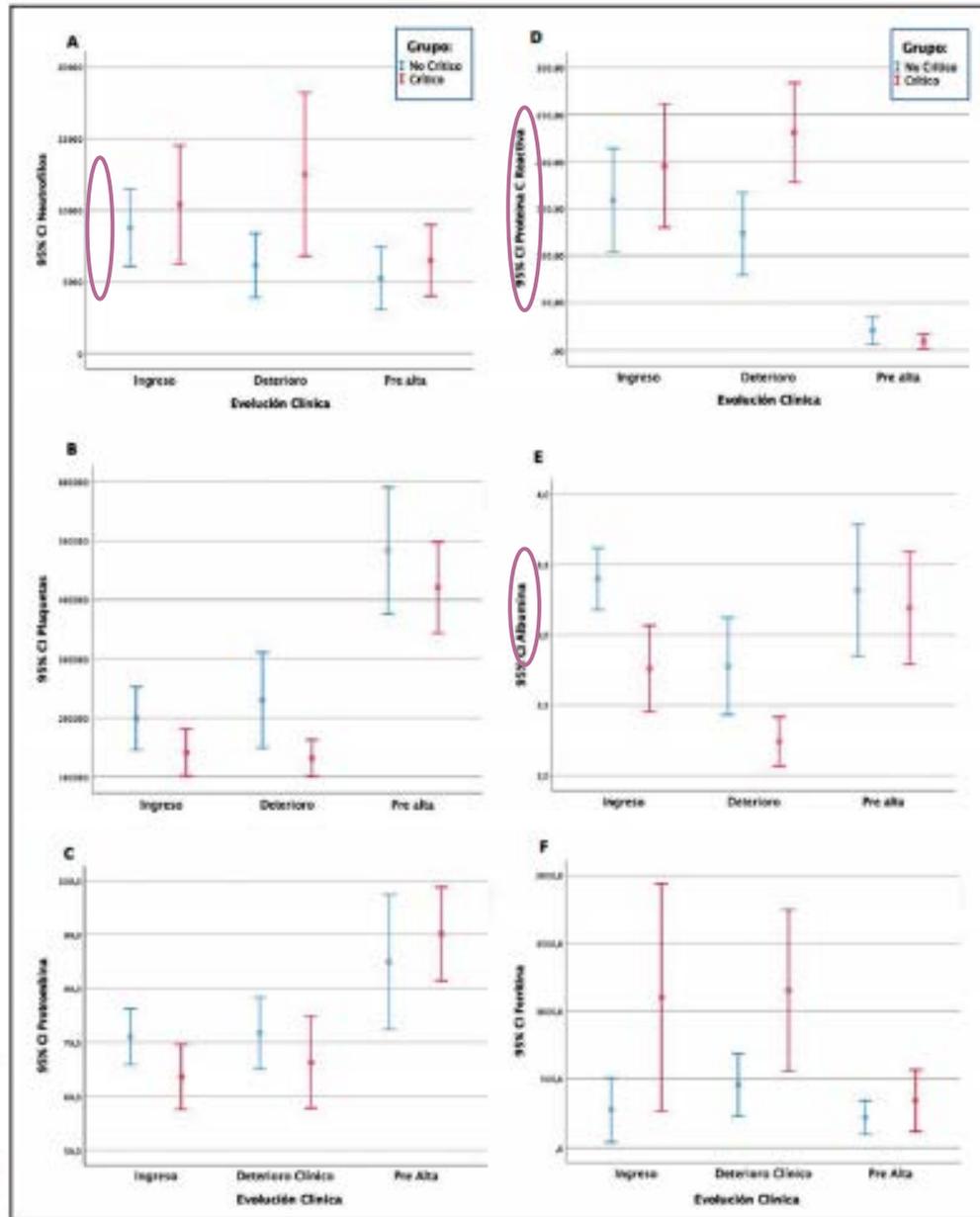
Patricia Verdugo^{a,c}, Patricia Álvarez^{b,c}, Patricia Aroca^b, Vicente Montes^d, Cecilia Poli^e, Lorena Tapia^c, Fernanda Cofrés, Verónica Soto^{a,c}, Jorge Mackenney^c, Cristian Carvajal^f, Valeria Acevedo^{b,c}

Tabla 1. Hechos clínicos y demográficos del total de pacientes con diagnóstico de MIS-C, grupo total, crítico y no crítico

	Total	Crítico	No crítico
Total de casos	32		
Frecuencia	32	15	17
Porcentaje		46,9	53,1
Masculinos			
Frecuencia	18	12	6
Porcentaje	56,3	80	35,29
Femenino			
Frecuencia	14	3	11
Porcentaje	43,8	20	64,71
Días hospitalización*	9	10	6
UCI	24	14	10
Días En UCI*	5	5	3
Días con fiebre*	6	6,5	6
Shock	12	12	0
Porcentaje	37,50	100	0
Kawasaki	19	11	8
Porcentaje	59,38	73,33	47,06

*Datos se expresan en mediana. UCI: Unidad Cuidado Intensivo.

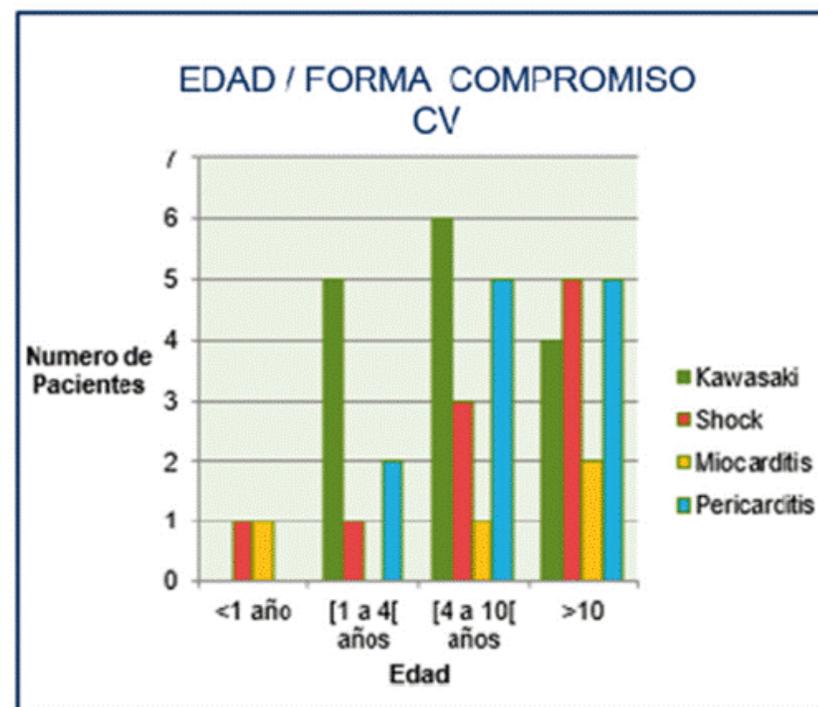
Figura 1. Variación en parámetros hematológicos (A y B), protrombina (C) y proteínas de fase aguda (D, E y F), según momento de la evolución clínica en cada grupo estudiado, crítico (línea roja) y no crítico (línea azul).



COMPROMISO CARDIOVASCULAR

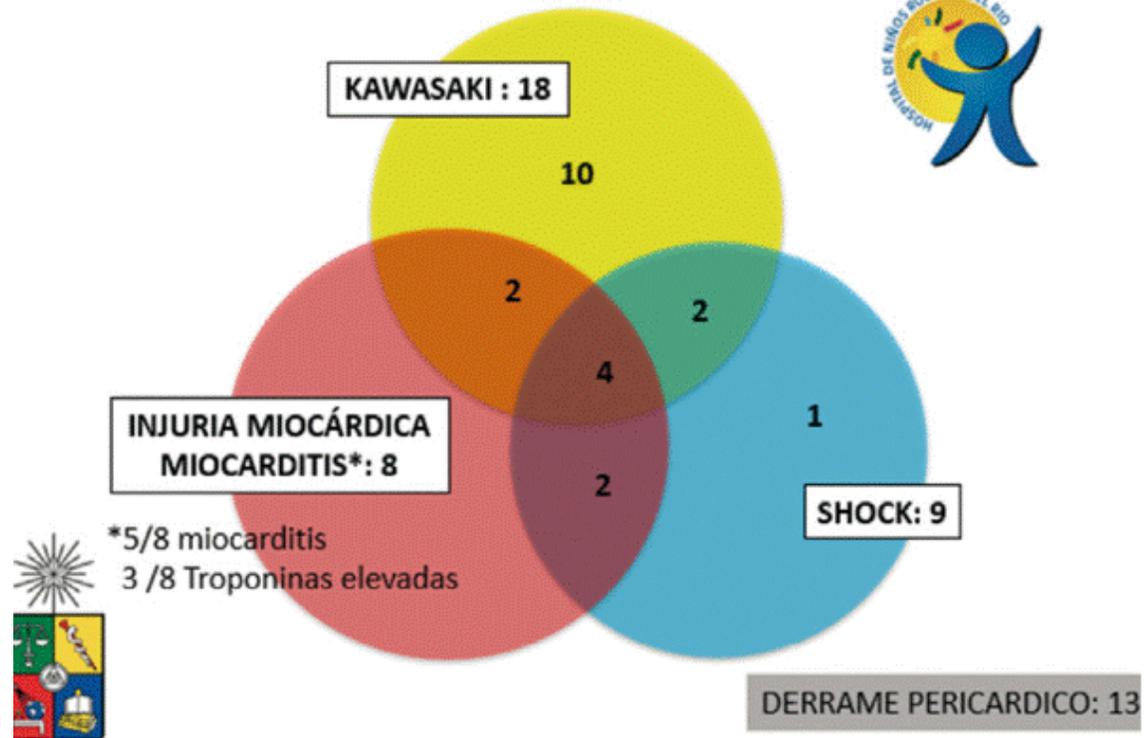
- ▶ Disfunción miocárdica.
- ▶ Dilatación y aneurismas coronarios.
- ▶ Alteraciones de la conducción eléctrica.
- ▶ Presencia de derrame pericárdico.
- ▶ Compromiso valvular

PIMS CV - DISTRIBUCIÓN POR EDAD

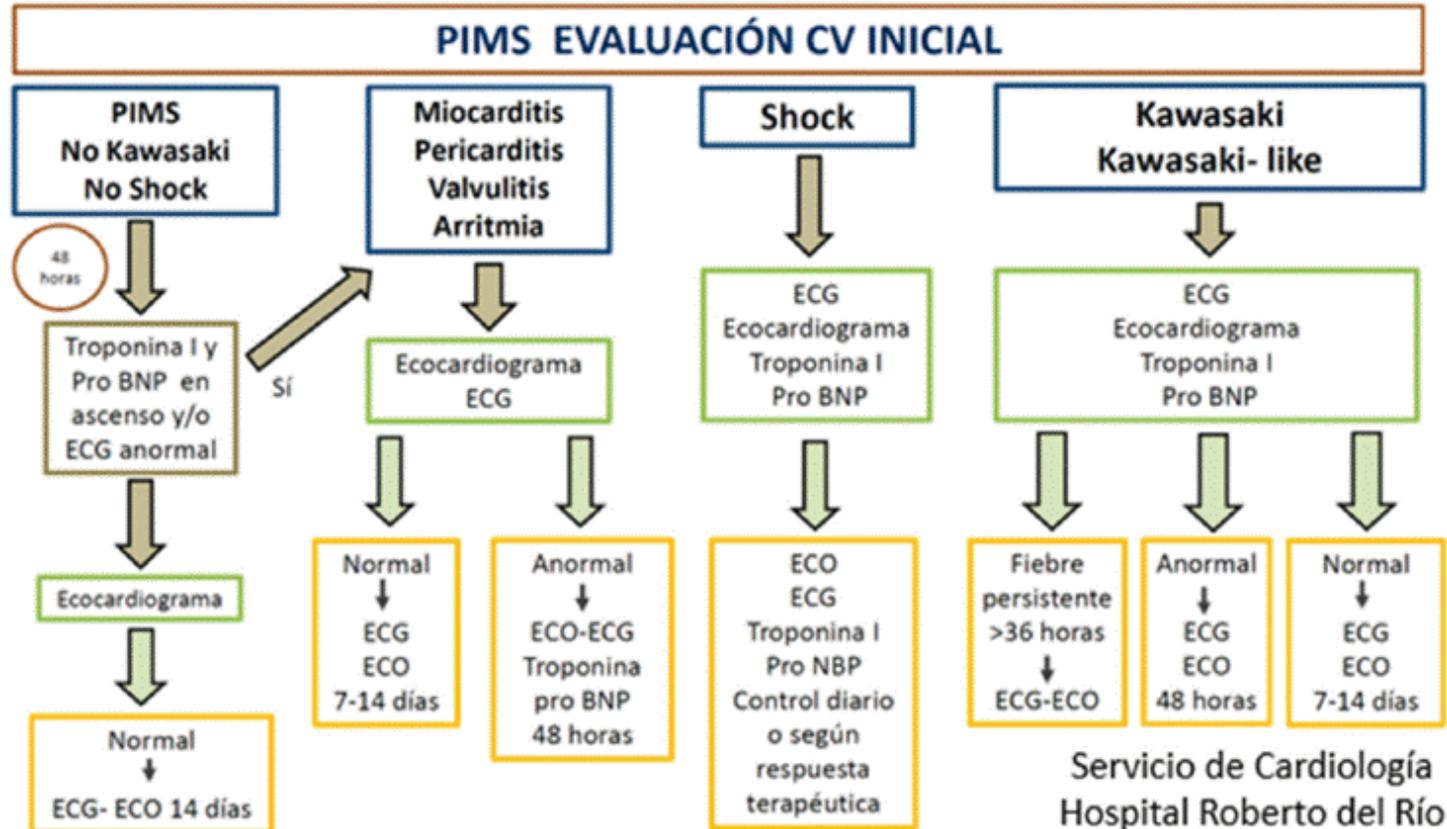


COMPROMISO CARDIOVASCULAR

PIMS –COMPROMISO CV
SERIE CLÍNICA : 23/29 CASOS



COMPROMISO CARDIOVASCULAR





Pediatric multisystem SARS COV2 with versus without cardiac involvement: a multicenter study from Latin America

Ricardo Pignatelli¹ · Clara Vazquez Antona² · Ivan Romero Rivera³ · Patricia Alvarez Zenteno⁴ · Yanet Toribio Acosta⁵ · Manuel Huertas-Quiñones⁶ · Carlos Alvarez Murillo⁷ · Franklin Mendoza Torres⁷ · Carlos Fernandez Cabalin⁸ · Ana Galván Camacho⁹ · Alex Alcántara Pérez¹⁰ · Ana Braga Lombardi¹¹ · Andressa Mussi Soares¹² ·

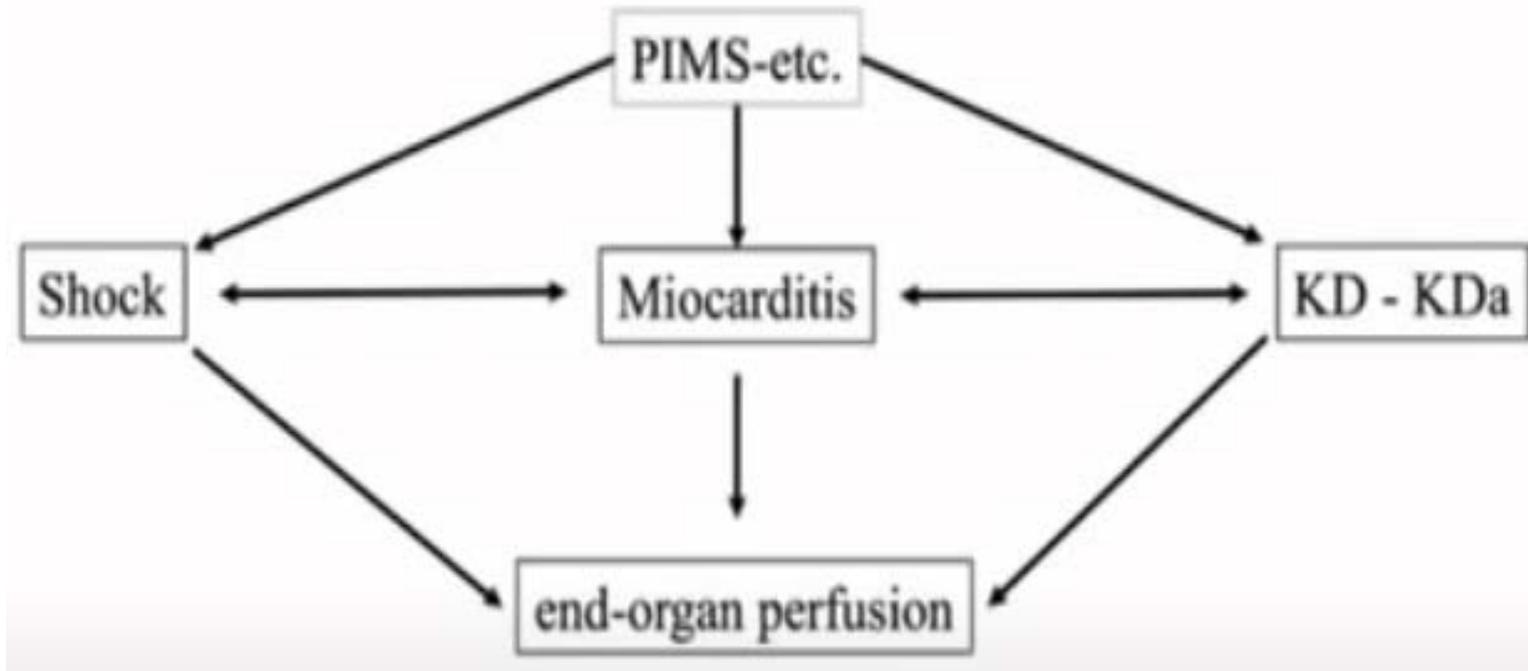
Table 2 Cardiac patients with significantly higher number of signs and symptoms compared to noncardiac patients

Signs and symptoms	No cardiac involvement	Cardiac involvement	<i>P</i> value
<i>N</i>	50	48	
Total count of signs and symptoms, <i>N</i> (SD)	6 (3)	10 (5)	<0.001
Fever, no. (%)	37 (74%)	30 (63%)	0.28
Cardiac symptoms			
Abnormal echocardiography, no. (%)		39 (81%)	
Coronary artery dilation, no. (%)		22 (46%)	
Left ventricular ejection fraction <50%, no. (%)		11 (23%)	
Left ventricular dilation, no. (%)		13 (27%)	
Moderate or severe valvar regurgitation, no. (%)		10 (21%)	
Pericardial effusion, no. (%)		14 (29%)	
Arrhythmia, no. (%)		6 (12%)	
Myocarditis, no. (%)		18 (37%)	
Peripheral edema, no. (%)		15 (31%)	
Main pulmonary artery embolism, no. (%)		1 (2%)	
Respiratory symptoms, no. (%)	18 (36%)	29 (60%)	0.03
Accessory respiratory muscle use, no. (%)	6 (13%)	16 (37%)	0.01
Neurological symptoms, no. (%)	4 (8%)	11 (23%)	0.05
Gastrointestinal symptoms, no. (%)	38 (76%)	31 (65%)	0.27
Mucocutaneous symptoms, no. (%)	35 (70%)	27 (56%)	0.21
Abnormal labs, no. (%)	34 (68%)	37 (77%)	0.37
Elevated troponin I, no. (%)	6 (12%)	16 (33%)	0.01
Elevated BNP or proBNP, no. (%)	12 (24%)	20 (42%)	0.08
Creatinine estimate glomerular filtration rate <50% of predicted, no. (%)	2 (4%)	5 (10%)	0.26
Elevated alanine aminotransferase, no. (%)	8 (15%)	18 (33%)	0.02
Elevated D-dimer, no. (%)	27 (54%)	28 (58%)	0.69
Elevated partial thromboplastin time, no. (%)	4 (8%)	6 (12%)	0.52
Elevated procalcitonin, no. (%)	10 (20%)	12 (25%)	0.63
Leukocytosis, no. (%)	14 (28%)	16 (33%)	0.66
Thrombocytosis, no. (%)	3 (6%)	6 (12%)	0.31
Elevated C reactive protein, no. (%)	31 (62%)	32 (67%)	0.68
Leukopenia, no. (%)	6 (12%)	6 (12%)	1
Thrombocytopenia, no. (%)	11 (22%)	22 (46%)	0.02
Abnormal chest imaging, no. (%)	17 (34%)	33 (69%)	0.001
Abnormal chest X-ray, no. (%)	10 (20%)	25 (52%)	0.001
Abnormal CT scan, no. (%)	3 (6%)	8 (12%)	0.12

Gastrointestinal symptoms, no. (%)	38 (76%)	31 (65%)	0.27
Mucocutaneous symptoms, no. (%)	35 (70%)	27 (56%)	0.21
Abnormal labs, no. (%)	34 (68%)	37 (77%)	0.37
Elevated troponin I, no. (%)	6 (12%)	16 (33%)	0.01
Elevated BNP or proBNP, no. (%)	12 (24%)	20 (42%)	0.08
Creatinine estimate glomerular filtration rate <50% of predicted, no. (%)	2 (4%)	5 (10%)	0.26
Elevated alanine aminotransferase, no. (%)	8 (15%)	18 (33%)	0.02
Elevated D-dimer, no. (%)	27 (54%)	28 (58%)	0.69
Elevated partial thromboplastin time, no. (%)	4 (8%)	6 (12%)	0.52
Elevated procalcitonin, no. (%)	10 (20%)	12 (25%)	0.63
Leukocytosis, no. (%)	14 (28%)	16 (33%)	0.66
Thrombocytosis, no. (%)	3 (6%)	6 (12%)	0.31
Elevated C reactive protein, no. (%)	31 (62%)	32 (67%)	0.68
Leukopenia, no. (%)	6 (12%)	6 (12%)	1
Thrombocytopenia, no. (%)	11 (22%)	22 (46%)	0.02
Abnormal chest imaging, no. (%)	17 (34%)	33 (69%)	0.001
Abnormal chest X-ray, no. (%)	10 (20%)	25 (52%)	0.001
Abnormal CT scan, no. (%)	3 (6%)	8 (12%)	0.12

P values in bold italics indicate statistical significance <0.05

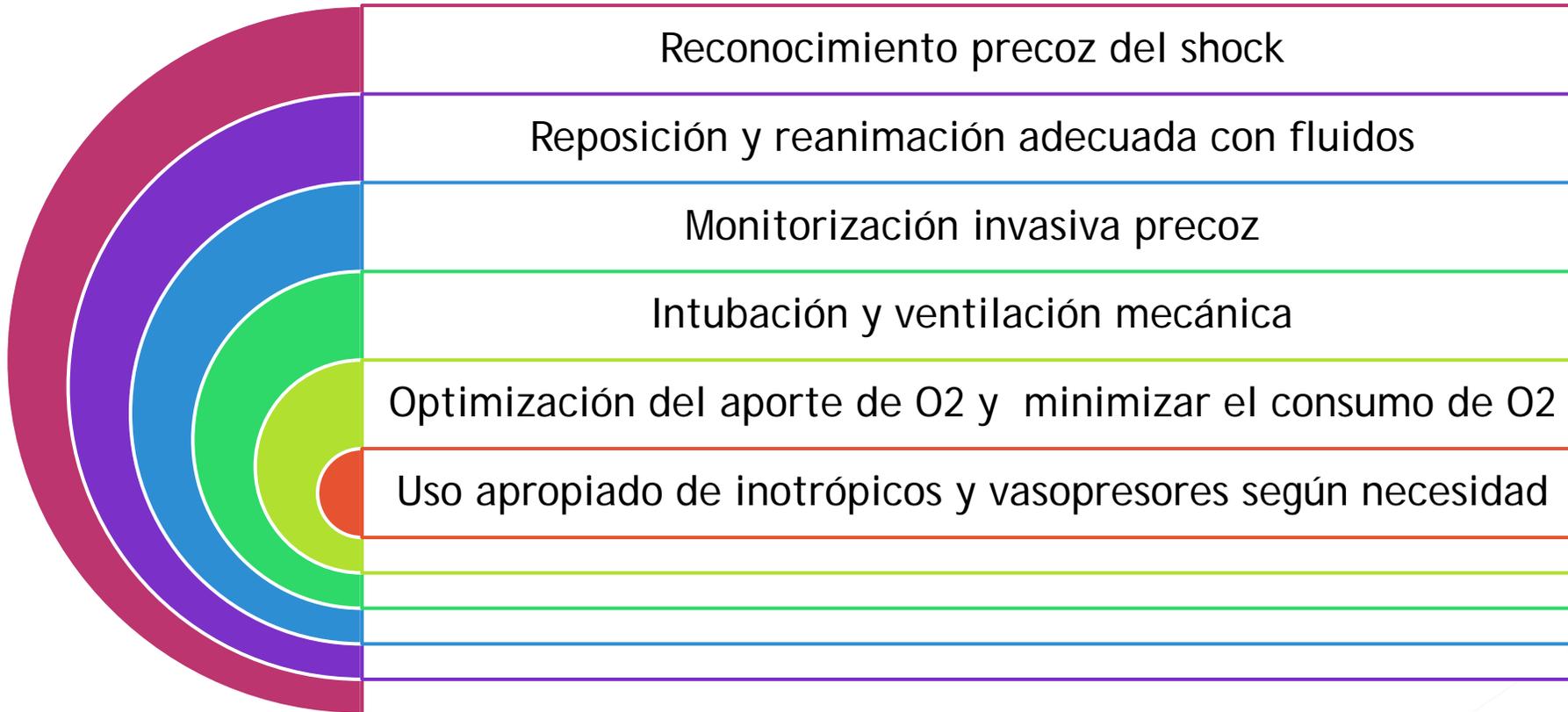
VARIACION DE LOS FENOTIPOS CLINICOS



COMPROMISO HEMATOLÓGICO

- ▶ Podría existir un riesgo aumentado de eventos tromboticos en niños secundario al estado de hiperinflamación y el compromiso endotelial
- ▶ Se debe estar alerta a la aparición de dímero-D elevado, prolongación de Tiempo de Protrombina y trombocitopenia.
- ▶ Iniciar profilaxis de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM, Enoxaparina® 1 mg/kg/dosis una vez al día) en casos con dímero D sobre 1500 ng/dL o en aumento progresivo.
- ▶ En caso de sospecha de trombosis, la dosis debe aumentarse a esquema de tratamiento con dosis de 1 mg/kg cada 12 horas.
- ▶ Control y seguimiento de la terapia por el especialista en hematología.

TRATAMIENTO:

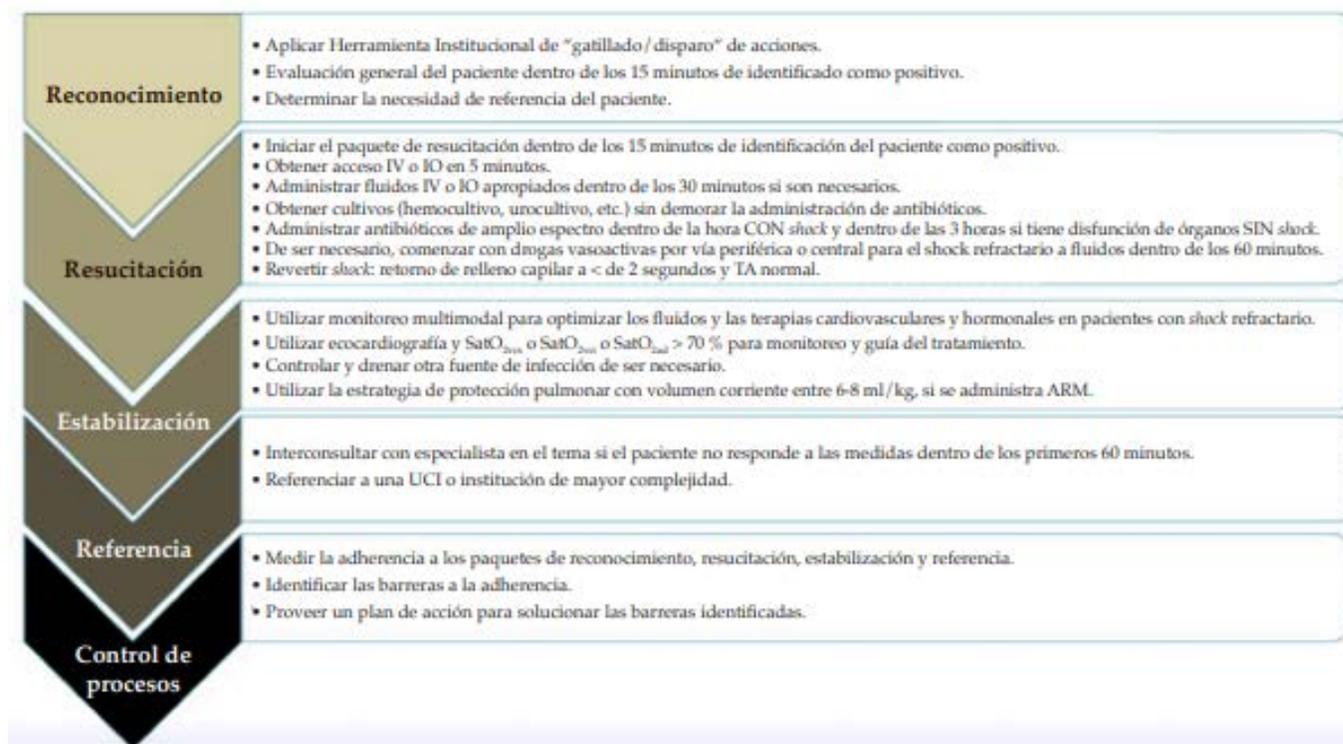


Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes

Recommendations for the initial management of multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19, in children and adolescents

a. Unidad Emergencias, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina. Sociedad Latinoamericana de Emergencias Pediátricas (SLEPE).
 b. Unidad Emergencias, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina. Sociedad Latinoamericana de Emergencias Pediátricas (SLEPE).
 c. Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Universidad del Desarrollo y Hospital El Carmen de Maipú.

Dr. Guillermo Kohn-Loncarica^a, Dra. Ana Fustiñana^b, Dr. Franco Díaz-Rubio^c, Dr. Juan C. Jaramillo-Bustamante^d, Dr. Sebastián González-Dambrauskas^e, Dr. Pablo Vásquez-Hoyos^f, Dr. Jaime Fernández-Sarmiento^g, Dr. Gustavo González^h, Dr. Alejandro Mansurⁱ, Dr. Javier Ponce^j y Dr. Roberto Jabornisky^k



TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

- ▶ La dosis de metilprednisolona va a depender de la presencia de factores predictores de severidad y de peor evolución clínica:
 - ▶ Plaquetas menor 150.000 /mm³
 - ▶ Albúmina menor de 3 g/dl
 - ▶ Ferritina mayor a 500 ng/ml
 - ▶ PCR sobre 150 mg/dl -
 - ▶ Hipernatremia menor a 130 mEq/L
- ▶ 2 o más parámetros predictores de severidad, iniciar dosis mayores de metilprednisolona
- ▶ Iniciar terapia antimicrobiana de amplio espectro según epidemiología local hasta descartar infecciones invasoras.
- ▶ Se debe evaluar la respuesta clínica (fiebre) y de laboratorio a las 24-48 hrs y si la evolución no es favorable reclasificar según evolución a fenotipos más graves.
- ▶ **Refractariedad:** persistencia de fiebre después de 36 hrs. de finalizada la infusión de infusión de IGIV. Administrar una segunda dosis de IG IV y aumentar la dosis de metilprednisolona si se había iniciado con dosis bajas.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Medicamentos de uso frecuente	
Medicamentos y dosis	Comentarios
Inmunoglobulina IV (IGIV) 2 g/kg IV a pasar en 10 a 12 hrs	Dosis máxima: 140 gr /total Evaluar tolerancia a la infusión, habitualmente presentan hipotensión. Considerar infusión más prolongada en paciente con sobrecarga de volumen. Tomar niveles de IgG, IgA e IgM y serología SARS-CoV-2 previo a la infusión, el uso de Ig puede alterar los estudios serológicos posteriores.
Metilprednisolona 2 mg/kg/día IV (sin compromiso hemodinámico e inflamación no severa) 10 mg/kg/día IV (con compromiso hemodinámico y/o inflamación severa) 30 mg/kg/día en paciente con FOM* o sospecha de SAM al ingreso	Dosis máxima: 1.000 mg /día

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

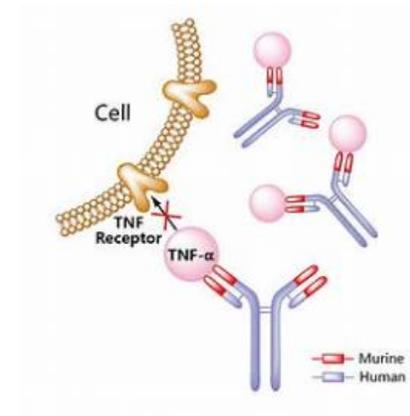
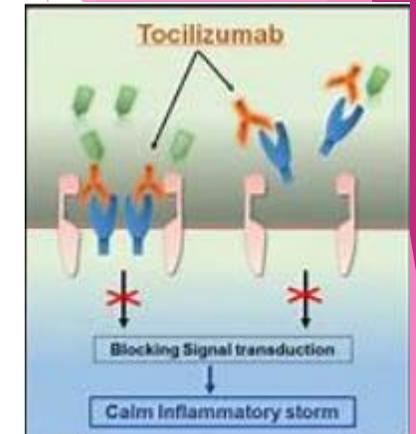
<p>Ácido acetil salicílico (AAS) Dosis antiinflamatorias: 30 - 50 mg/kg/día cada 6 hrs VO</p> <p>Dosis antiagregante plaquetaria 3 a 5 mg/kg/día</p>	<p>Dosis máxima: 500 mg cada 6 hrs VO Administrar AAS en dosis antiinflamatorias hasta 48 - 72 hrs afebril, luego disminuir a dosis antiagregante plaquetarias. No usar AAS en pacientes con plaquetas <80.000 o riesgo de sangrado</p> <p>Dosis máxima: 100 mg/día. El tiempo de tratamiento antiagregante plaquetario depende del compromiso coronario.</p>
<p>Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) Enoxaparina</p> <p>Profilaxis: 1 mg/kg cada 24 horas sc Tratamiento: 1 mg/Kg cada 12 horas sc.</p>	<p>Dosis máxima: < 80 Kg = 40 mg cada 24 horas. > 80 Kg 80 mg cada 24 horas</p> <ul style="list-style-type: none">- Profilaxis: si DD > 1.500 ng/dL- Tratamiento: considerar dosis de tratamiento si hay evidencia de trombosis. <p>Evaluar junto a cardiología / hematología.</p>

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Prednisona Dosis depende de esquema de metilprednisolona utilizado	<ul style="list-style-type: none">- Si Metilprednisolona 2 mg/kg/día: pasar a Prednisona 1 mg/kg/d por 3-5 días, luego 0,5 mg/kg/día por 3-5 días y suspender- Si se usaron dosis altas de Metilprednisolona (mayor 10 mg/kg/d): pasar a prednisona 2 mg/kg por 5 días, 1 mg/kg/día por 5 días y luego 0,5 mg/kg/día por 5 días. * <p>*Con uso prolongado se debe traslapar a dosis de sustitución de hidrocortisona y medir cortisol plasmático matinal antes de suspender (ver seguimiento)</p>
Omeprazol 0,5 a 1 mg/kg/día IV	Dosis máxima: 80 mg/día IV Protección gástrica por uso de corticoides

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Medicamentos de uso excepcional	
Tocilizumab (presentación vial 200 mg o 400 mg) <30 kg: 12 mg/kg/EV dosis única ≥30 kg: 8 mg/kg/EV dosis única	Anticuerpo monoclonal anti IL-6 Dosis máxima: 800 mg No usar en caso de infección activa por otros patógenos
Infliximab Infusión única de 5mg/kg en 2 hrs	Anticuerpo monoclonal anti TNF-α
<i>*FOM: falla orgánica múltiple</i>	



CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA USO DE TOCILIZUMAB:

1. Infección no controlada por bacterias, hongos o virus no COVID.

2. Tuberculosis activa.

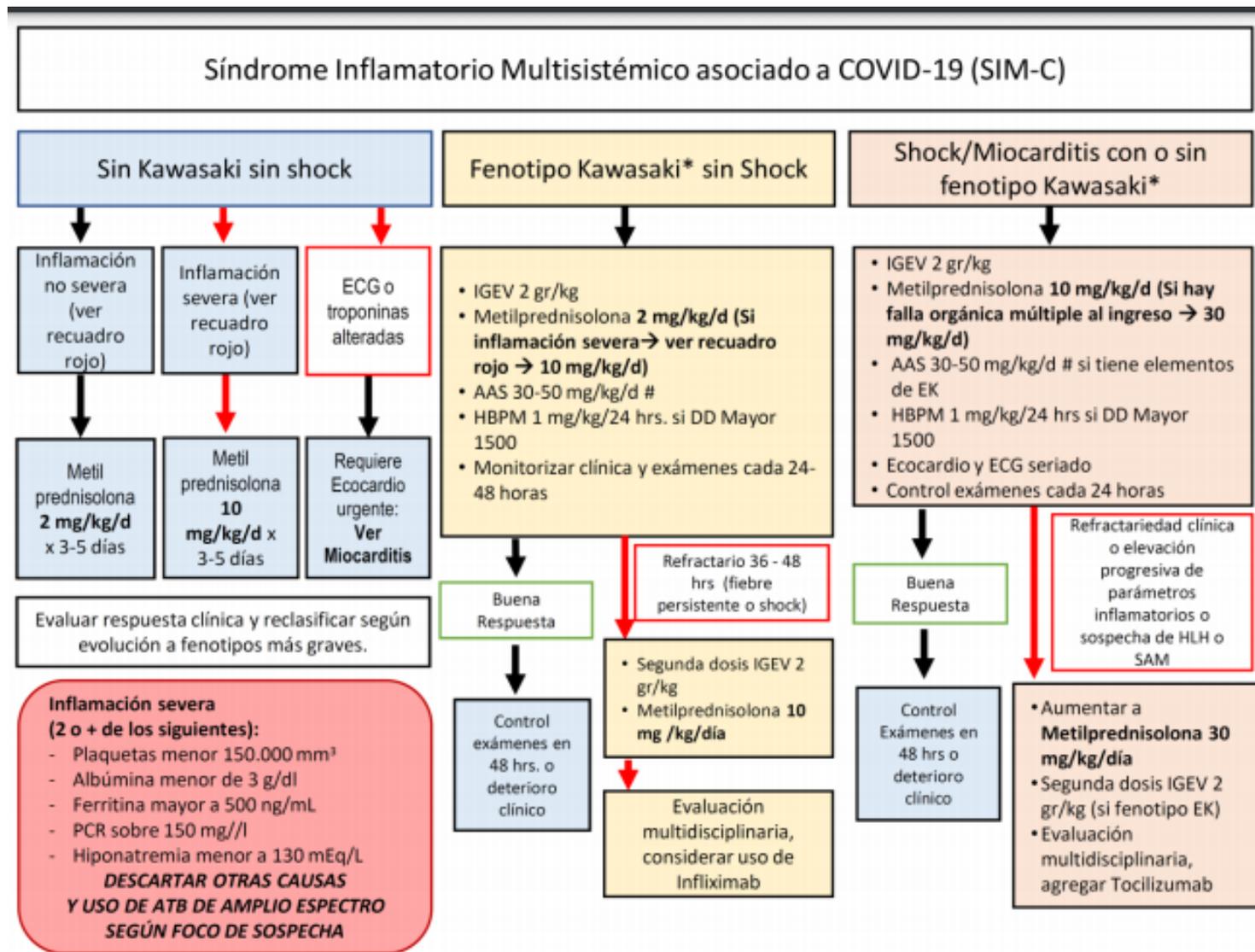
3. Cualquier medicamento o intervención inmunomoduladora concurrente que los tratantes crean que pondría al paciente en mayor riesgo.

4. Antecedentes de diverticulitis o perforación intestinal

5. Recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$, plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$.

6. Alergia conocida al medicamento del estudio o cualquiera de sus ingredientes, o alergia conocida a cualquier otro agente anti IL-6.

7. Cualquier condición que, en opinión de los tratantes/grupo multidisciplinario, aumentaría el riesgo del paciente al recibir tocilizumab.



* Fenotipo Kawasaki: 2 o más criterios clínicos de EK además de la fiebre.

Abreviaciones: EK: Enfermedad de Kawasaki; VHS: velocidad de sedimentación; PCR: proteína C reactiva; ELP: electrolitos plasmáticos; TP: tiempo protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina activada, ECG: electrocardiograma, IGEV: inmunoglobulina endovenosa, AAS: ácido acetilsalicílico; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HLH: linfocitosis hemofagocítica; SAM: síndrome de activación macrofágica

Evolución y seguimiento de paciente SIM-COVID-19

- ▶ Efectuar la notificación epidemiológica obligatoria ENO (Ord B51 N° 3514, 20 agosto 2020), con envío completo del formulario de registro de caso ficha de seguimiento a sim.covid@minsal.cl.
- ▶ Suspensión de terapia antimicrobiana: si el paciente requirió uso de terapia antimicrobiana, ajustar o suspender oportunamente según foco clínico y cultivos.
- ▶ Consideraciones en la suspensión del tratamiento corticoidal asociado:
 - a) Los pacientes que reciben metilprednisolona 2 mg/kg/día por 3 días con buena respuesta clínica y de laboratorio al tratamiento, deben pasar a prednisona 1 mg/kg/d por 3-5 días, luego 0,5 mg/kg/día por 3-5 días y suspender.
 - b) Los pacientes que reciben dosis altas de metilprednisolona 10 a 30 mg /kg/día por 3 a 5 días, deben pasar a prednisona 2 mg/kg por 5 días; 1 mg/kg/día por 5 días y luego 0,5 mg/kg/día por 5 días.

Evolución y seguimiento de paciente SIM-COVID-19

- ▶ Se debe traslapar a hidrocortisona oral en dosis de sustitución (10 a 15 mg/mt²/ día) en dos tomas diarias (8:00 am y 5:00 pm) por 7 a 10 días. (Nota: 5 mg de prednisona equivalen a 20 mg de hidrocortisona).
- ▶ Control de cortisol matinal (no administrar la dosis de la tarde anterior y la dosis am del día del examen).
- ▶ Interpretación cortisol matinal (tomado entre 7:00 y 9:00 am)
 - Valor > 8 ug/dL: se puede suspender el tratamiento.
 - Valores entre 5 y 8 µg/Ll: No es posible garantizar la suficiente producción diaria de cortisol y requiere realizar test de ACTH (contactar equipo endocrino).
 - Valor < 5 µg/dL: Se considera insuficiente, por lo que deberá continuar con el reemplazo con hidrocortisona por 4 semanas y volver a tomar cortisol matinal. Requiere evaluación por endocrinólogo infantil.

CRITERIOS PARA EL EGRESO

- ▶ 3-4 días de disminución progresiva de los marcadores inflamatorios: ferritina, Dímero D, PCR.
- ▶ Disminución consistente de las troponinas bajo 1.0 ng/ml.
- ▶ 48 hrs sin necesidad de oxígeno suplementario.
- ▶ 48 hrs sin fiebre.
- ▶ 48 hrs sin necesidad de vasopresores.
- ▶ EKG normal.
- ▶ Niveles terapéuticos de antifactor Xa en caso de estar recibiendo enoxaparina.
- ▶ Alimentación e hidratación adecuada y bien tolerada.
- ▶ Control farmacológico de la insuficiencia cardiaca (si corresponde).
- ▶ Mejoría o estabilidad de los hallazgos ecocardiográficos seriados según cada caso evaluando función ventricular, anomalías coronarias, función valvular.

SEGUIMIENTO AMBULATORIO

- ▶ Primer control a las 24-72 hr del egreso.
- ▶ Control por infectólogo/inmunólogo a la semana con reevaluación exámenes: hemograma con recuento de leucocitos, PCR, ferritina, Pro BNP, Dímero D
- ▶ El control ECOcardiográfico ambulatorio debe ser al menos a las 2 semanas del ECOcardiograma basal.

CONCLUSIONES

- ▶ MIS-C es una enfermedad emergente de impacto y secuelas desconocidas a largo plazo.
- ▶ EL dímero D , la troponina y la IL-6 en suero pueden aumentar en MIS-C como en otras enfermedades infecciosas y no infecciosas, y se desconocen los valores de corte específicos para MIS-C.
- ▶ La sospecha temprana, especialmente en los países en desarrollo, es fundamental para una atención rápida y oportuna para lograr un resultado clínico favorable.
- ▶ Requiere un manejo multidisciplinario conformado por pediatras, intensivistas, infectólogos, inmunólogos, hematólogos y cardiólogos, que en conjunto determinen el mejor esquema diagnóstico, terapéutico y de seguimiento.

BIBLIOGRAFIA

- ▶ Álvarez, P., Acevedo, V., Valenzuela, M. L., Montes, V., Aroca, P., García, C., Campos, C., Koch, K., González, S., Poli, C., Verdugo, P., Cofré, F., Mackenney, J., & Tapia, L. (2020). Compromiso cardiovascular en pacientes con Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico, asociado a infección por SARS-CoV-2. *Revista chilena de cardiología*, 39(3), 208-215. <https://doi.org/10.4067/s0718-85602020000300208>
- ▶ Belhadjer, Z., Méot, M., Bajolle, F., Khraiche, D., Legendre, A., Abakka, S., Auriau, J., Grimaud, M., Oualha, M., Beghetti, M., Wacker, J., Ovaert, C., Hascoet, S., Selegny, M., Malekzadeh-Milani, S., Maltret, A., Bosser, G., Giroux, N., Bonnemaïns, L., . . . Bonnet, D. (2020). Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*, 142(5), 429-436. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.048360>
- ▶ Cofré, F., Mackenney, J., Poli, C., Riquelme, M., Carvajal, C., Álvarez, P., Acevedo, V., Valenzuela, M. L., Verdugo, P., Varas, M., & Tapia, L. (2020). Espectro clínico de la infección en niños por virus SARS-CoV-2 en un centro de referencia pediátrico en plena pandemia. Reporte del Comité Clínico COVID, Hospital de Niños Roberto del Río, Santiago Chile. *Revista chilena de infectología*, 37(6), 756-761. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000600756>
- ▶ 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-e526.
- ▶ Niño-Taravilla, C. (2021, 24 marzo). *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Chile, May-August 2020*. *Emerging Infectious Diseases Journal*. https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/5/20-4591_article#suggestedcitation
- ▶ Torres, J., Izquierdo, G., Acuña, M., & Pavez, D. (2020, 1 noviembre). *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*. *PubMed Central (PMC)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7452906/>
- ▶ Yagnam, F., Drago, M., & Izquierdo, G. (2020, 28 junio). *[REPORTE PRELIMINAR] CARACTERIZACIÓN DE CASOS PACIENTES PEDIÁ.* <https://sochipe.cl/v3/post.php?id=4371>