



## 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)**

Giannina Izquierdo C.<sup>1</sup>; Fernanda Cofré S.<sup>2</sup>; Cecilia Poli H.<sup>3</sup>; Luis Delpiano M.<sup>4</sup>; Natalia Conca M.<sup>5</sup>; Patricia Verdugo L.<sup>6</sup>; Patricia Álvarez Z.<sup>7</sup>, Valeria Acevedo A.<sup>7</sup> y Lorena Tapia F.<sup>8</sup>

- (1) Pediatra Infectóloga. SOCHINF. Hospital Exequiel González Cortés, Hospital Barros Luco Trudeau, Clínica Las Condes. Universidad de Chile.
- (2) Pediatra Infectóloga. SOCHINF. Hospital Roberto del Río, Hospital San José.
- (3) Pediatra Inmunóloga y Reumatóloga (PhD). SOCHIRE. Hospital Roberto del Río, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo.
- (4) Pediatra Infectólogo. SOCHINF. Hospital Clínico San Borja Arriarán.
- (5) Pediatra Infectóloga. SOCHINF. Hospital Luis Calvo Mackenna, Clínica Indisa. Universidad de Chile.
- (6) Pediatra Hematóloga. SOCHIPE. SOCHIHEM. Hospital Roberto del Río, Clínica Santa María. Universidad de Chile.
- (7) Pediatra Cardióloga. SOCHICAR. Hospital Roberto del Río, Clínica Alemana de Santiago. Universidad de Chile.
- (8) Pediatra Infectóloga. Viróloga (PhD). SOCHINF. Hospital Roberto del Río, Clínica Las Condes. Universidad de Chile.

#### **Conflictos de Interés**

Los autores no refieren conflictos de interés

## I.- Introducción

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

Esta nueva entidad clínica se conoce como Síndrome inflamatorio multisistémico (SIM-COVID-19) y puede presentarse como complicación post infecciosa asociada a infección por SARS-CoV-2. Frente a la aparición y aumento de número de casos de pacientes pediátricos graves en abril del 2020, el Colegio Real de Reino Unido (RCPH: Royal College of Paediatrics and Child Health); el Centro de Control de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) propusieron distintas definiciones para el diagnóstico de SIM-COVID-19. (Ver tabla 1)

En el último informe epidemiológico, y hasta el 23 de marzo de 2021, se han notificado oficialmente 174 casos de SIM-COVID-19 en Chile, 22 este año 2021. El 56,9% corresponde a hombres, con una mediana de edad de 6 años, y con 3 fallecidos determinando una tasa de letalidad de 1,7%.

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

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

Tabla 1.- Denominaciones y características clínicas de SIM-COVID-19:			
	RCPH	CDC	WHO/OMS
Denominación	Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Temporalmente asociado con COVID-19	Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños asociado a Enfermedad COVID-19	Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19
Fecha publicación	1 mayo 2020	14 mayo 2020	15 mayo 2020
Edad	Niños	< 21 años	0 - 19 años

<b>Fiebre</b>	Persistente > 38,5°C	Fiebre > 38°C por ≥ 24 hr. o fiebre subjetiva ≥ a 24 hr.	Fiebre ≥ 3 días
<b>Hallazgos clínicos</b>	Disfunción de órganos única o múltiple (shock, compromiso cardiaco, respiratorio, renal, Gastrointestinal, neurológico)	Evidencia de inflamación de laboratorio (*), enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización con compromiso multisistémico (≥ 2) de órganos (cardiaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)	<b>Y</b> dos de las siguientes: - Exantema o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea - Hipotensión o shock - Compromiso cardiaco - Evidencia de coagulopatía - Compromiso GI agudo <b>Y</b> elevación de marcadores de inflamación (PCR; PCT; VHS)
<b>Criterios exclusión</b>	Sepsis bacteriana, shock tóxico estafilocócico o estreptocócico, infecciones asociadas con miocarditis como enterovirus	Diagnóstico alternativo plausible	Sepsis bacteriana, shock tóxico estafilocócico o estreptocócico
<b>Evidencia de infección por SARS-CoV-2</b>	RPC SARS-CoV-2 (+) o (-)	Infección por SARS-CoV-2 diagnosticada por RPC, serología o antígeno o exposición a COVID-19 dentro de 4 semanas previo al inicio de síntomas	Evidencia de COVID-19 (RPC, antígeno o serología (+)) o contacto probable con pacientes con COVID-19

RCPH: Royal College of Paediatrics and Child Health; CDC: Center of Disease Control; WHO: World Health Organization.

RPC: reacción de polimerasa en cadena

(\*) Incluye entre otros, uno o más de los siguientes: Proteína C Reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VHS), fibrinógeno, procalcitonina (PCT), dímero D, ferritina, deshidrogenasa láctica (LDH), interleuquina 6 (IL-6) elevados, neutrofilia, linfopenia e hipoalbuminemia.

## II.- Diagnóstico

### Criterios de sospecha diagnóstica:

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

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

- 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 nexo 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 clínicos

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

Considerando lo descrito en la literatura y para efectos prácticos, estas guías considerarán las siguientes 4 presentaciones clínicas:

- 1.- Síntomas inespecíficos en que predominan la fiebre, rash, compromiso gastrointestinal (**SIM-COVID-19 sin EK, sin shock**)
- 2.- Cuadro febril asociado a elementos de EK (2 o más criterios) sin compromiso hemodinámico (**SIM-COVID-19 con EK sin shock**)
- 3.- Shock/ miocarditis con o sin elementos de EK o compromiso gastrointestinal (**SIM-COVID-19 con shock/miocarditis**)
- 4.- **Shock asociado a** tormenta de citocinas /falta orgánica múltiple/ síndrome de activación macrofágica (SAM) (ver diagnóstico diferencial)

## Diagnóstico diferencial

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

- **Enfermedad de Kawasaki (EK):** SIM-C puede presentar elementos clínicos compatibles con EK completo e incompleto. Los criterios diagnósticos de EK clásico son los siguientes:

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

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 difusa, o eritema multiforme.
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.

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

- Edad mayor que EK
- 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 dímero 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 (+) $\approx 25-30\%$ Serología SARS-CoV-2 IgG y/o IgM (+) $\approx 75\%$
Edad	6 meses – 5 años (Mediana 3 años)	Mediana 9 años
Síntomas Gastrointestinales	Raros	Frecuentes $\approx 100\%$

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%

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

- **Sepsis bacteriana:** Se presentan con fiebre, shock y marcadores inflamatorios elevados por lo cual en pacientes con sospecha de SIM-COVID-19 se deben solicitar cultivos en búsqueda de foco (hemocultivo, cultivo de orina, o según clínica) y considerar iniciar antibióticos empíricos según epidemiología local, en espera de los resultados de los exámenes microbiológicos (cultivo y estudio de SARS-CoV-2). Una de las características que lo diferencia es la ausencia de compromiso de la arteria coronaria. En pacientes con compromiso hemodinámico y exantema y/o dolor abdominal considerar shock tóxico por *Staphylococcus aureus* y/o *Streptococcus pyogenes*.
- **Abdomen Agudo:** Niños con SIM-C presentan fiebre asociada con dolor abdominal y vómito. Esto puede imitar la presentación de apendicitis aguda; las imágenes abdominales pueden ser necesarias para hacer una distinción.
- **Otras infecciones virales:** pueden manifestarse con afectación multisistémica y/o miocarditis (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus y enterovirus). El estudio etiológico debe orientarse según la clínica del paciente.
- **Linfocitosis hemofagocítica (HLH) / Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM):** HLH y SAM son condiciones potencialmente mortales que tienen algunas características comunes con SIM-COVID-19. Son síndromes de activación inmunitaria excesiva asociadas a una tormenta de citoquinas en las que además de la fiebre y compromiso del estado general, se observan citopenias marcadas con caída brusca de la VHS, adenopatías, esplenomegalia y exantema. El HLH ocurre con mayor frecuencia en individuos genéticamente predispuestos y se caracteriza por una falla de la capacidad citolítica de las células T y NK frecuentemente gatillado por infecciones. Puede ocurrir también en individuos previamente sanos frente

a infecciones severas, especialmente citomegalovirus y virus Epstein Barr. La activación macrofágica es similar pero en general ocurre en relación a infecciones en niños previamente sanos o en niños con afecciones reumatológicas subyacentes. La afectación cardíaca y gastrointestinal son menos comunes y los síntomas neurológicos son más prominentes. El diagnóstico de HLH/SAM requiere de una evaluación multidisciplinaria y pruebas inmunológicas específicas tales como la determinación de CD25 soluble, medición de degranulación (CD107a) por citometría de flujo, ferritina, fibrinógeno, triglicéridos y mielograma. Es importante considerar que el SIM-COVID19 también puede asociarse a un síndrome de activación macrofágica por lo que se debe estar atento a esta complicación. Los pacientes con SIM-COVID19 asociado a SAM requieren tratamiento con Inmunoglobulina IV en dosis inmunomoduladora (2gr/kg) y metilprednisolona en dosis altas de 30mg/kg/día. Estos pacientes deben ser evaluados en conjunto con hematología ya que en caso de no haber respuesta pueden requerir quimioterapia específica.

<b>Tabla 4. Criterios Diagnósticos para el Síndrome de Activación Macrofágica</b>
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"> <li>- Hb &lt; 9,0 g/dL ( en menores de 1 mes Hb &lt;10 g/dL)</li> <li>- Plaquetas &lt; 100.000 /mm<sup>3</sup></li> <li>- Neutrófilos &lt; 1.000 mm<sup>3</sup></li> </ul>
4.- Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Triglicéridos ≥ 300 mg/dL</li> <li>- Fibrinógeno &lt; 1,5 gr/L</li> </ul>
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>

### III.- Laboratorio

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

**Tabla 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

**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.

**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\*

\*Según disponibilidad en cada centro

VHS: velocidad de sedimentación; PCR: proteína C reactiva; GSV: Gases en sangre venosa, ELP: electrolitos plasmáticos; TP: tiempo protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina activada, IL-6: interleuquina 6, ECG: electrocardiograma

RPC: reacción de polimerasa en cadena

SAM: Síndrome de activación macrofágica

## Evaluación cardiovascular

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

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

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

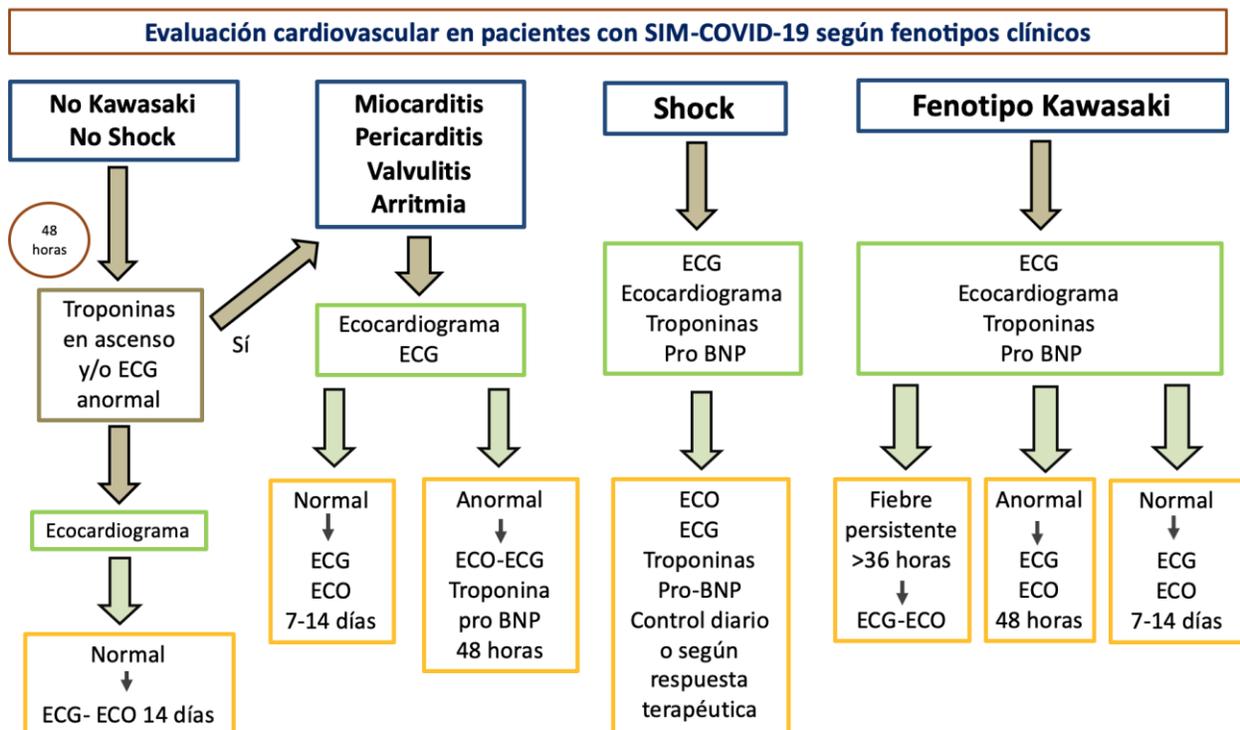


Figura 1. Evaluación cardiovascular en pacientes con SIM-COVID-19 según fenotipos clínicos

Hay que destacar que los pacientes frecuentemente presentan formas mixtas, pudiendo incluso manifestar

signología de tres fenotipos. Por otro lado, durante la evolución clínica los pacientes de fenotipos más leves pueden empeorar rápidamente a shock y/o compromiso vital, por lo que es importante ser activos en el diagnóstico y derivar a unidades de intermedio o intensivo para un manejo apropiado.

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

El ecocardiograma Doppler color con técnica convencional y avanzada deberá estudiar la función biventricular, presencia de disquinesia o alteraciones segmentarias, derrame pericárdico y /o compromiso valvular como también dilatación de la aorta. Además, incluirá la evaluación de las arterias coronarias, utilizando los parámetros Z-score para precisar su tamaño. En caso de anormalidad se utilizarán las guías de Kawasaki 2017 para definir su compromiso como: dilatación, aneurismas pequeños, medianos o gigantes.

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

### **Evaluación hematológica.**

En reportes de adultos se describe el tromboembolismo venoso (TVP) como complicación frecuente en pacientes hospitalizados graves con COVID-19 a pesar de estar con tromboprofilaxis; el mecanismo de hipercoagulabilidad no está bien dilucidado, pero se cree que se produce in situ más que embolización. Las anormalidades características hemostáticas como son el aumento del fibrinógeno, del dímero-D, disminución del tiempo de protrombina y aumento del factor VIIIc orientan que una endotelopatía jugaría un rol crucial en su génesis, ya sea por acción directa del virus o por daño endotelial inmunomediado.

Dado que en el SIM-COVID-19 juegan un rol importante el estado de hiperinflamación y el compromiso endotelial, se postula que podría existir un riesgo aumentado de eventos trombóticos en niños. Por este motivo, se debe estar alerta a la aparición de dímero-D elevado, prolongación de Tiempo de Protrombina y trombocitopenia. La recomendación de tromboprofilaxis en adultos está basada en la guías de la Sociedad Americana de Hematología para pacientes con COVID-19, a diferencia de la recomendación en pacientes pediátricos, basado en consenso de expertos. En SIM-COVID-19 la recomendación es 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 hrs subcutáneo. Si existe disponibilidad en los centros hospitalarios, se puede titular la dosis terapéutica con antifactor X activado cuyo nivel óptimo es entre 0.5 Y 1.0 U/mL. Cuando el paciente se encuentra con dosis profiláctica no es de rutina su titulación. En ambos casos, se sugiere control y seguimiento de la terapia por el especialista en hematología.

### **IV.- Tratamiento de soporte**

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

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

### Manejo farmacológico

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

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

- Plaquetas menor 150.000 /mm<sup>3</sup>
- Albúmina menor de 3 g/dl
- Ferritina mayor a 500 ng/ml
- PCR sobre 150 mg/dl
- Hiponatremia menor a 130 mEq/L

En caso de detectar 2 o más parámetros predictores de severidad, la recomendación es iniciar dosis mayores de metilprednisolona. En estos casos, y en espera de resultados de cultivos y estudios infectológicos solicitados al ingreso, se recomienda iniciar terapia antimicrobiana de amplio espectro según epidemiología local hasta descartar infecciones invasoras.

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

En pacientes con fenotipo clínico de **SIM-COVID-19 con EK** (2 o más criterios) **y sin signos de shock** el tratamiento inmunomodulador recomendado como de primera línea es la Inmunoglobulina IV (IGIV) asociado a metilprednisolona. La dosis de metilprednisolona también dependerá de la presencia de factores predictores de severidad (ver recuadro rojo). Ácido acetilsalicílico debe ser iniciado a dosis altas en espera de evolución clínica, asociado a heparina de bajo peso molecular en caso de detectar dímero D mayor a 1500 ng/mL.

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

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

En pacientes con fenotipo **SIM-COVID-19 con shock/miocarditis**, el tratamiento recomendado es IGIV asociado a metilprednisolona en dosis de 10 mg/kg/día. Ácido acetilsalicílico debe ser iniciado a dosis altas en caso de presentar elementos clínicos de EK, asociado a heparina de bajo peso molecular en caso de detectar dímero D mayor a 1500 ng/mL.

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

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

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

Una buena respuesta al tratamiento inmunomodulador (afebril >48 hrs, estabilidad hemodinámica, disminución progresiva de parámetros inflamatorios) permitirá una disminución progresiva y vigilada de los corticoides, tal como se detalla más adelante (ver seguimiento).

### **Fenotipo predominante como tormenta de citoquinas**

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

La inmunomodulación con Tocilizumab, debería plantearse en pacientes con elementos de shock y/o compromiso multisistémico (pulmonar o extrapulmonar) o deterioro clínico asociado a elevación progresiva o sostenida de parámetros inflamatorios considerando la ferritina, la PCR e IL-6 si es que está disponible a pesar de terapia inicial con gammaglobulina y corticoides (utilizados como primera línea) y en ausencia de sobreinfección o coinfección bacteriana (cultivos negativos).

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

a. 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/mm<sup>3</sup>, plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>.
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.

b. Dosis y presentación de tocilizumab (ver tabla 5)

El arsenal de fármacos necesarios para el manejo de los pacientes con SIM-COVI-19 se describen en la tabla 5.:

**Tabla 5. Arsenal de medicamentos necesarios para el manejo de pacientes con SIM-COVID-19**

<b>Medicamentos de uso frecuente</b>	
<b>Medicamentos y dosis</b>	<b>Comentarios</b>
<p><b>Inmunoglobulina IV (IGIV)</b> 2 g/kg IV a pasar en 10 a 12 hrs</p>	<p>Dosis máxima: 140 gr /total Evaluar tolerancia a la infusión, habitualmente presentan hipotensión. Considerar infusión más prolongada en paciente con sobrecarga de volumen.</p> <p>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.</p>
<p><b>Metilprednisolona</b> 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</p>	<p>Dosis máxima: 1.000 mg /día</p>
<p><b>Ácido acetil salicílico (AAS)</b> Dosis antiinflamatorias: 30 - 50 mg/kg/día cada 6 hrs VO  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 &lt;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><b>Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)</b>  Enoxaparina  Profilaxis: 1 mg/kg cada 24 horas sc Tratamiento: 1 mg/Kg cada 12 horas sc.</p>	<p>Dosis máxima: &lt; 80 Kg = 40 mg cada 24 horas. &gt; 80 Kg 80 mg cada 24 horas</p> <p>- Profilaxis: si DD &gt; 1.500 ng/dL - Tratamiento: considerar dosis de tratamiento si hay evidencia de trombosis.</p> <p>Evaluar junto a cardiología / hematología.</p>

<p><b>Prednisona</b></p> <p>Dosis depende de esquema de metilprednisolona utilizado</p>	<p>- 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</p> <p>- 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> <p>*Con uso prolongado se debe traslapar a dosis de sustitución de hidrocortisona y medir cortisol plasmático matinal antes de suspender (ver seguimiento)</p>
<p><b>Omeprazol</b> 0,5 a 1 mg/kg/día IV</p>	<p>Dosis máxima: 80 mg/día IV Protección gástrica por uso de corticoides</p>
<p><b>Medicamentos de uso excepcional</b></p>	
<p><b>Tocilizumab (presentación vial 200 mg o 400 mg)</b> &lt;30 kg: 12 mg/kg/EV dosis única ≥30 kg: 8 mg/kg/EV dosis única</p>	<p>Anticuerpo monoclonal anti IL-6</p> <p>Dosis máxima: 800 mg No usar en caso de infección activa por otros patógenos</p>
<p><b>Infliximab</b> Infusión única de 5mg/kg en 2 hrs</p>	<p>Anticuerpo monoclonal anti TNF-α</p>
<p>*FOM: falla orgánica múltiple</p>	

## V.- Evolución y seguimiento de paciente SIM-COVID-19

1.- 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](mailto:sim.covid@minsal.cl).

2.- Suspensión de terapia antimicrobiana: si el paciente requirió uso de terapia antimicrobiana, ajustar o suspender oportunamente según foco clínico y cultivos.

3.- 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. En estos pacientes existe un mayor riesgo de rebote de la enfermedad y de insuficiencia suprarrenal por lo que requiere una suspensión lenta y progresiva.

Se debe traslapar a hidrocortisona oral en dosis de sustitución (10 a 15 mg/mt<sup>2</sup>/ 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)

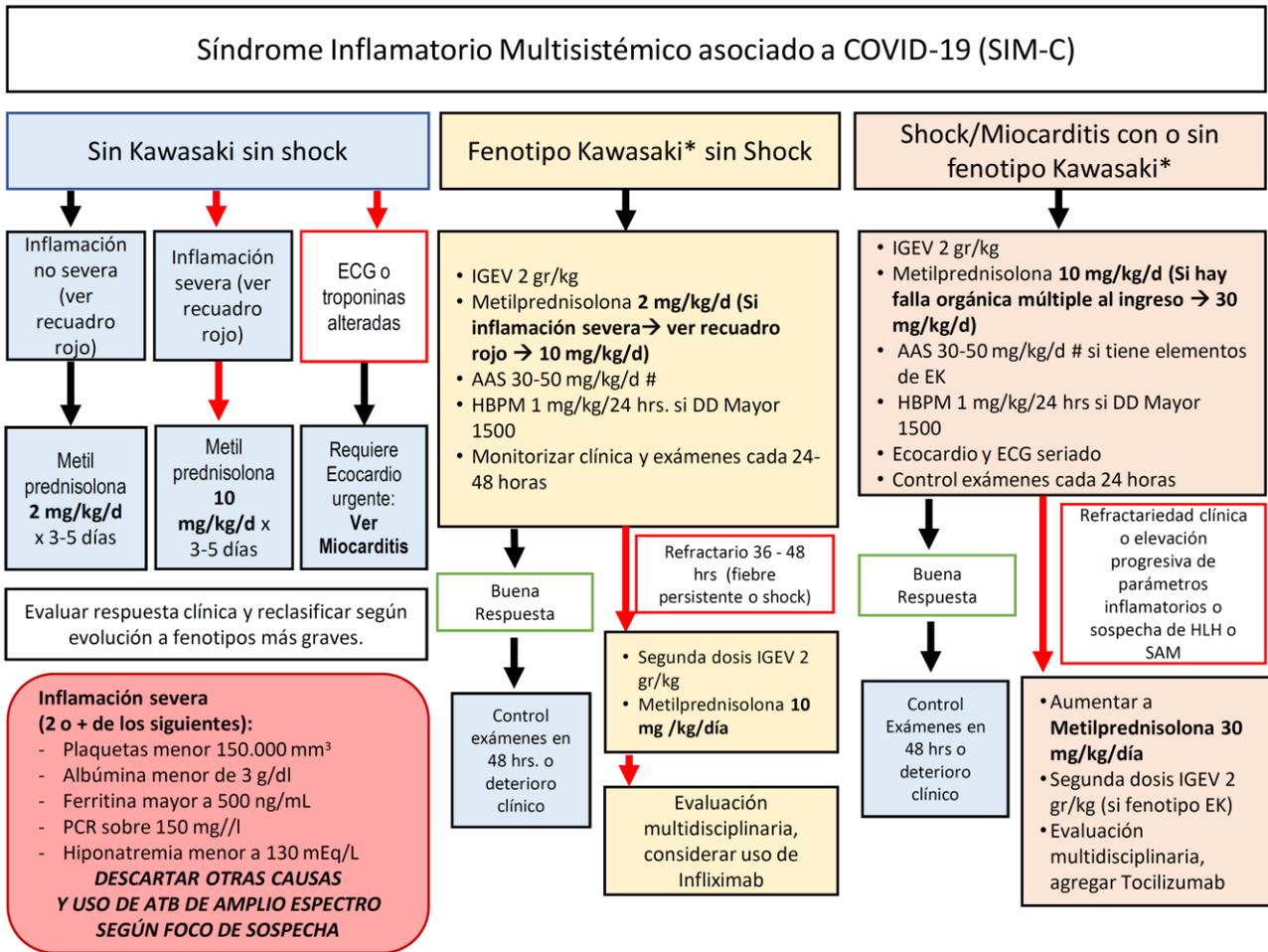
- Valor > 8 ug/dL: se puede suspender el tratamiento.
- Valores entre 5 y 8 ug/LI: No es posible garantizar la suficiente producción diaria de cortisol y requiere realizar test de ACTH (contactar equipo endocrino).
- Valor < 5 ug/dL: Se considera insuficiente, por lo que deberá continuar con el reemplazo con hidrocortisona por 4 semanas y volver a tomar cortisol matinal. Requiere evaluación por endocrinólogo infantil.

**4.-** Recordar que de ser SIM-COVID-19 concomitante a diagnóstico COVID-19 (RPC SARS-CoV-2 positiva), el paciente y su familia deben seguir las medidas de confinamiento vigentes. Debe quedar estipulado en epicrisis la situación de cuarentena del paciente y de los padres, con fecha de término para programar los controles ambulatorios.

**5.-** El seguimiento de un paciente con SIM-COVID-19 debe ser realizado por un equipo multidisciplinario (idealmente pediatra infectólogo, cardiólogo, inmunólogo o médico designado por la red asistencial según hallazgos). Para el seguimiento ambulatorio se sugiere un primer control entre 7 a 14 días con reevaluación de exámenes: hemograma completo con fórmula diferencial, PCR, ferritina, ProBNP (si estaba alterado), dímero-D y seguimiento de otras anormalidades específicas según cada caso.

**6-** Control por cardiólogo con ecocardiografía ambulatoria debe ser al menos a las 2 semanas del ecocardiograma basal, pero debe evaluarse caso a caso en conjunto con cardiólogo.

**7.-** Dado que se administró Inmunoglobulina IV en altas dosis, se debe fijar intervalo para administrar vacunas vivas atenuadas (sarampión, varicela) por 11 meses.



\* **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

**SEGUIMIENTO Y CONSIDERACIONES:**

**- Continuación y posterior suspensión de corticoides:**

- Si se usaron dosis 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/d 2 mg/kg por 5 días; 1 mg/kg/día por 5 días y luego 0,5 mg/kg/día por 5 días. En estos pacientes existe un mayor riesgo de rebote de la enfermedad y de insuficiencia suprarrenal por lo que requiere una suspensión lenta y progresiva con traslape a hidrocortisona (ver documento) y medición de cortisol basal previo a la suspensión

**- # Ácido acetilsalicílico (AAS):**

En Fenotipo Kawasaki mantener dosis altas hasta 48-72 horas afebril, luego dosis antiagregante plaquetaria 3-5 mg/kg/d por 6 semanas. Si hay dilataciones en ecocardiograma debe mantenerse hasta que éstas regresen. No usar AAS en pacientes con plaquetas menor a 80.000 o riesgo de sangrado

**- Heparina de bajo peso molecular (HBPM):**

Mantener HBPM 1 mg/kg/24 horas\* si DD mayor a 1500 (\*podría indicarse 0,5 mg/kg/cada 12 horas, pero dado igual resultado, se recomienda dosis diaria para evitar dolor y punción innecesaria)  
Suspender ante DD en descenso con valores menor a 1500, o al alta asegurando disminución de los parámetros inflamatorios  
Considerar dosis de tratamiento anticoagulante 1 mg/kg cada 12 horas si hay evidencia de trombosis

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

## Bibliografía:

1. Descripción Epidemiológica de niños, niñas y adolescentes con COVID-19, Chile. (Semana epidemiológica 9 a 11, año 2020-2021). Departamento de Epidemiología, MINSAL, Chile.
2. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
3. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
4. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/key-topics/covid-19>.
5. Brian W. Mc Crindle, Anne H. Rowley, Jane W. Newburger, Jane C. Burns, Anne F. Bolger et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135: e927–e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.
6. Lucio Verdoni, Angelo Mazza, Annalisa Gervasoni, Laura Martelli, Maurizio Ruggeri et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1771–78.
7. Teresa R. Hennon, Michelle D. Penque, Rabheh Abdul-Aziz, Omar S. Alibrahim, Megan B. McGreevy, Andrew J. Prout, Neverly A. Schaefer, Steven J. Ambrusko, John V. Pastore, Stephen J. Turkovic, Oscar G. Gomez-Duarte, Mark D. Hicar. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Guidelines; a Western New York approach. *Progress in Pediatric Cardiology* 57 (2020) 101232.
8. Hasan A, Mehmood N, Fergie J. Coronavirus Disease (COVID-19) and Pediatric Patients: A Review of epidemiology, symptomatology, laboratory and imaging results to guide the development of a management algorithm. *Cureus* 12(3): e7485.
9. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Mocerri P, Giovannini-Chami L, Wood N, Chandler RE, Klein NP, Schlaudecker EP, Poli MC, Muscal E, Muñoz FM. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2021 Feb 24: S0264-410X(21)00093-1. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054.
10. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, González R, Rivacoba C, Contardo V, Tapia LI. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov; 100:75-81. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.062
11. Álvarez P, Acevedo V, Valenzuela ML, Montes V, Aroca P, García C, Campos C, Koch K, González S, Poli C, Verdugo P, Cofré F, Mackenney J, Tapia L. Compromiso cardiovascular en pacientes con Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico, asociado a infección por SARS-CoV- 2. *Rev Chil Cardiol* 2020; 39: 208-215.
12. Yagman F, Izquierdo G, Villena R, González C, Drago M. "Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19: características clínicas y manejo en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico" *Andes Pediatr*. 2021;92(3): DOI 10.32641/andespediatr.v92i3.3333
13. C. Qin, L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, S. Yang, Y. Tao, C. Xie, K. Ma, K. Shang, W. Wang, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis*. (2020), 10.1093/cid/ciaa248.
14. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-281.
15. Niño-Taravilla C, Espinosa-Vielma YP, Otaola-Arca H, Poli-Harlowe C, Tapia LI, Ortiz-Fritz P. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 Treated with Tocilizumab. *Pediatr Rep*. 2020 Dec 4;12(3):142-148. doi: 10.3390/pediatric12030029

16. Verdugo P, Álvarez P, Aroca P, Montes V, Poli C, Tapia L, Cofré F, Soto V, Mackenney J, Carvajal C, Acevedo V. Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2. *Andes Pediatr.* 2021;92(3): DOI: 10.32641/andespediatr.v92i3.3316
17. Shoag J, Davis JA, Corrales-Medina FF. Venous thromboembolism in pediatrics. *Pediatr Rev.* 2021 Feb;42(2):78-89. doi: 10.1542/pir.2019-0026.
18. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, Davila J, DeSancho MT, Diuguid D, Griffin DO, Kahn SR, Klok FA, Lee AI, Neumann I, Pai A, Pai M, Righini M, Sanfilippo KM, Siegal D, Skara M, Touri K, Akl E, Bou Akl I, Boulos M, Brignardello-Petersen R, Charide R, Chan M, Dearness K, Darzi AJ, Kolb P, Colunga-Lozano LE, Mansour R, Morgano GP, Morsi RZ, Noori A, Piggott T, Qiu Y, Roldan Y, Schünemann F, Stevens A, Solo K, Ventresca M, Wiercioch W, Mustafa RA, Schünemann HJ. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021 Feb 9;5(3):872-888. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763. PMID: 33560401; PMCID: PMC7869684.
19. Marco Cattalini, Andrea Taddio, Claudia Bracaglia, Rolando Cimaz, Sara Della Paolera et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MISC): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Italian Journal of Pediatrics (2021)* 47:24. doi.org/10.1186/s13052-021-00980-2.
20. Rachel Harwood, Benjamin Allin, Christine E Jones, Elizabeth Whittaker, Padmanabhan Ramnarayan et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 133–41. doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30304-7
21. Susanna Esposito, Nicola Principi. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatric Drugs* 2021. doi.org/10.1007/s40272-020-00435-x.
22. Ricardo Pigantelli, Clara Vázquez Antona, Ivan Romero Rivera, Patricia Álvarez Zenteno et al. Pediatric multisystem SARS-CoV-2 with versus without cardiac involvement: a multicenter study from Latin America. *Eur J Pediatr* 2021. doi.org/10.1007/s00431-021-04052-9.
23. Naïm Ouldali, Julie Toubiana, Denise Antona, Etienne Javouhey, Fouad Madhi et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA.* doi:10.1001/jama.2021.0694. Published online February 1, 2021.
24. Levi Hoste, Rubén Van Paemel, Filomeen Haerynck. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European Journal of Pediatrics.* doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5. Published online February 18, 2021.
25. Conor N. Gruber, Roosheel S. Patel, Rebecca Trachtman, Bruce D. Gelb, Miriam Merad et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell* 2020;183, 982–95. doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.034.