

actualización

Síndrome Inflamatorio Multi Sistémico Asociado a COVID 19 en Pediatría

Álvarez MB, Espada G

Servicio de Reumatología. Hospital de Niños Dr Ricardo Gutierrez CABA

Correspondencia: graespada@gmail.com

Introducción

Si bien la pandemia global por coronavirus pareció afectar en forma leve a los niños, y así fue reportado en Marzo del 2020, por el centro de Control y Prevención (CDC) de China, (epicentro de la pandemia) que describió solo el 1 % del total de la población afectada eran infantes.¹ La transmisión a niños ha sido inicialmente descrita a partir de adultos o contactos cercanos portadores de la infección y alguna evidencia de transmisión de la ruta oro-fecal. El periodo de incubación de la enfermedad en niños es entre 2 y 10 días. Si bien la mayoría de ellos son asintomáticos, u oligosintomáticos, los síntomas más comunes reportados en enfermedad aguda han sido fiebre, tos, rinorrea, conjuntivitis y dolor de cabeza. Diarrea, dolor abdominal también pueden presentarse asociados o no a síntomas respiratorios; esto fue descrito en todas las edades de 0 a 19 años. Sólo en el 0.6% ha sido reportada la ocurrencia de una enfermedad severa.²

A medida que la pandemia progresó en Europa y alineados con formas leves de la enfermedad, otros hallazgos fueron descriptos como la ocurrencia de manifestaciones cutáneas asociadas a SARS-COV2 con peculiar atención a la “pernio” ya en fases más tardías de la infección y con buena evolución.³

Hacia fines de Abril del 2020 desde el Reino Unido, una primera alerta se produjo sobre la ocurrencia de casos más severos en pediatría, referidos desde las unidades de cuidados intensivos, que se caracterizaban por la ocurrencia de miocarditis y síndrome de Shock tóxico. Esto fue reportado inicialmente en 8 niños (1 de ellos falleció), cambiando la mirada para el pediatra sobre la afección por SARS-COV2 en la infancia, con la advertencia de que no siempre se asociada a un desenlace favorable.⁴ Este reporte también generó alguna confusión ya que algunos de esos niños presentaban un fenotipo de enfermedad similar a la enfermedad de Kawasaki (vasculitis de vaso de mediano calibre que afecta a niños en primera infancia).

A partir de esa fecha numerosos reportes han sido publicados con casos similares y diferentes denominaciones: “Shock hiperinfla-

matorio”; “Síndrome hiperinflamatorio con compromiso multiorgánico”; “Síndrome inflamatorio pediátrico Multisistémico (descrito bajo el acrónimo PIMS: Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome)” con o sin el sufijo TS que significa asociado temporalmente con infección por SARS-COV2, y “Síndrome similar Kawasaki”. Dada la creciente ocurrencia de este síndrome en Europa y las Américas, (ya en Mayo 2020 se describieron más de 230 niños con este síndrome) motivó a los pediatras, a conocer su patogenia y los diferentes escenarios clínicos bajo el cual estos niños pueden llegar a la consulta. Este es un punto crítico en esta pandemia para el reconocimiento rápido de este grupo de pacientes con enfermedad severa⁵

En nuestro país esta entidad ha sido descrita como SIM-C (Síndrome Inflamatorio Mutisistémico post Covid) por el Ministerio de Salud de la Nación (hacia mediados del mes de Julio 2020)

Cabe mencionar que este mismo síndrome también ha sido descrito recientemente en la edad adulta (3 series de casos).

En la tabla 1 podemos observar la definición de “caso” (que varía con mínimos cambios ya sea para la OMS, el CDC y nuestro Ministerio).

Este síndrome se trata de una entidad inflamatoria, inmunomediada, post infecciosa (post viral) que puede asociarse a estadios de hiperinflamación e hiperferritinemia y se desarrolla en un amplio rango etario de pacientes (0 a 18 años), posterior al contacto estrecho epidemiológico o infección por SARS CoV-2 en 4-6 semanas previas al desarrollo del SIM-C. Esto se manifiesta en la práctica diaria porque la mayoría de los niños tienen serología positiva y estudios de PCR negativo para SARS CoV-2.

Esta condición fue descrita por primera vez hacia Mayo 2020 en el Reino Unido como un grupo de niños admitidos a la unidad de cuidados críticos con un cuadro clínico inflamatorio multisistémico con hallazgos similares a la enfermedad de Kawasaki y síndrome de Shock tóxico. Los niños requerían inotrópicos por shock refractario y ventilación mecánica para estabilización cardiovascular más que por falla respiratoria.

Tabla 1. Definiciones de caso

CDC	OMS	Ministerio de Salud Presidencia de la Nación
<p>Paciente < 21 a con fiebre de > 24 horas</p> <p>Y</p> <p>evidencia de enfermedad grave que precise hospitalización con afectación de >2 órganos o sistemas (cardíaco, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico) signos de respuesta inflamatoria (elevación de PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, Dímero D, ferritina, LDH o IL-6, neutrofilia, linfopenia o descenso de cifra de albúmina).</p> <p>Y</p> <p>exclusión de otros diagnósticos alternativos</p> <p>Y</p> <p>evidencia de COVID-19 reciente o actual (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o con contacto con caso de COVID-19 en las últimas 4 semanas.</p>	<p>Paciente < 19 a con fiebre > 3 días Y dos de los criterios siguientes:</p> <p>-Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea</p> <p>-Hipotensión o shock</p> <p>-Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ECO o ↑ de troponina / proBNP)</p> <p>-Evidencia de coagulopatía (alte. de TP, TTPa o valores ↑ de DD)</p> <p>-Sínt. gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).</p> <p>Y</p> <p>Valores ↑ de marcadores de inflamación (↑ de VSG, PCR o Procalcitonina)</p> <p>Y</p> <p>Ninguna otra causa microbiológica evidente de inflamación, incluida la sepsis bacteriana y los síndromes de shock tóxico estafilocócico o estreptocócico.</p> <p>Y</p> <p>Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto probable con un caso de COVID-19.</p>	<p>Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre > 3 días:</p> <p>Y dos de los siguientes:</p> <p>-Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies).</p> <p>-Hipotensión o shock.</p> <p>-Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de Troponina / NT-proBNP).</p> <p>-Evidencia de coagulopatía (elevación de PT, PTT, Dímero-D).</p> <p>e) Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).</p> <p>Y</p> <p>Marcadores elevados de inflamación, como eritrosedimentación, proteína C reactiva o procalcitonina.</p> <p>Y</p> <p>Ninguna otra causa evidente de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócicos o estreptocócicos)</p> <p><i>*Definición adaptada de la OMS</i></p>

¿Cuándo sospechar en niño o adolescente la ocurrencia de un SIM-C?

Frente a todo niño febril con antecedente epidemiológico de contacto estrecho o infección por SARS-COV2 y estos escenarios clínicos:⁶

- Fenotipo Símil Enfermedad de Kawasaki típica o atípica
- Fenotipo con presentaciones / o manifestaciones “no específicas” asociadas a fiebre más:
 - Manifestaciones digestivas: Dolor abdominal / vómitos / diarrea
 - Compromiso cardiológico (taquicardia, alteraciones ECG y signos de falla de bomba)
 - Hipotensión - shock y / o falla orgánica
 - Hiper inflamación (manifestaciones clínicas y de laboratorio de SAM)
 - Compromiso de SNC (alteración conciencia – confusión – stroke)
 - Compromiso respiratorio (odinfagia, rinorrea, disnea, tos productiva)
 - Combinación de las anteriores

Una de las formas más características de presentación clínica es un niño febril persistente con síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, en ocasiones diarrea), erupciones cutáneas, conjuntivitis y/o mucositis, con edema de manos y/o pies, que entre los 3

a 5 días de iniciado el cuadro febril y abdominal desarrolla un shock vasopléjico que justifica su ingreso a cuidados intensivos.

Las co-morbilidades asociadas a la admisión a la terapia intensiva han sido el antecedente de enfermedades respiratorias o cardíacas previas y la obesidad. Series grandes no hallaron asociación significativa entre el uso de agentes inmunosupresores previos y la admisión de estos niños a la terapia intensiva. Los pacientes que padecen este síndrome suelen ser mayores en edad que aquellos niños que padecen enfermedad de Kawasaki no relacionada a Covid (media de edad 10.7 años; r: 8.3-14.1) y en su mayoría los reportados no pertenecen a la raza blanca.

Las características del laboratorio son: linfopenia, trombocitopenia, anemia leve y marcadores de inflamación elevados: VSG, PCR, Procalcitonina, Dímero D, Fibrinógeno, ferritina y elevación de IL 6; también marcadores cardíacos elevados como troponina y péptido natriurético (proBNP). Los marcadores de inflamación usualmente se correlacionan con la severidad de la enfermedad.

Los hallazgos ecocardiográficos, cuando están presentes, son la disfunción del ventrículo izquierdo, anomalías de las arterias coronarias incluyendo dilatación y / o aneurismas y diferentes grados de derrame pericárdico.

Covid 19: un nuevo escenario dentro de los síndromes hiperferritinémicos

Esta forma severa de enfermedad asociada a Covid 19 comparte hallazgos clínicos y de laboratorio con otras cuatro entidades agrupadas bajo la denominación de “Síndromes hiperferritinémicos” que incluyen al Síndrome de Activación Macrogáfica (SAM), la enfermedad de Still del adulto (ASD), el síndrome antifosfolípido catastrófico (CPS) y el shock séptico; caracterizados por altos niveles de ferritina sérica e hiperinflamación que amenaza la vida, expresado a través de la tormenta de citoquinas que ocasiona falla multiorgánica⁷

El colocar al SIM-C bajo este paraguas de entidades ayuda a guiar de alguna manera algunas opciones terapéuticas dirigidas a frenar ese estado severo de inflamación.

De allí el considerar el uso de agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores en el tratamiento del mismo entre ellos: glucocorticoides, GGEV, CyA, bloqueantes de IL-1, e IL-6.

Como resultado de esa dramática tormenta de citoquinas se han observado niveles altos de diferentes moléculas: IL-1β, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor estimulante de monocito-macrofágico (GM-CSF), IFN, factor estimulante de granulocito (G-CSF), factor de necrosis tumoral (TNFα) y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). En pacientes con enfermedad severa se halló niveles extremadamente altos de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A, y TNFα y una elevación muy significativa de IL-6 se observó en pacientes que no han sobrevivido.

Las principales características clínicas y de laboratorio de estos síndromes se observan en la tabla 2 y 3

Patogenia SARS CoV-2: Mecanismos de infección e Hiperinflamación

La infección por virus SARS CoV-2, produce en pediatría 2 entidades diferentes:

- 1) Infección aguda por COVID-19 e Hiperinflamación
- 2) El Síndrome Inflamatorio Multisistémico post-COVID (SIM-C)

1) Infección aguda por SARS CoV-2

Los mecanismos de infección del SARS CoV-2 se puede dividir en 4 etapas (Figura 1):

- A: Entrada del virus al organismo
- B: Respuesta inmune innata
- C: Estado de Inmunodeficiencia
- D: Tormenta de Citoquinas

A: Entrada del virus al organismo: El SARS-CoV-2 es un coronavirus β zoonótico, que infecta las vías respiratorias humanas se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2) a través de la proteína S (SPIKE) que se encuentra en su envoltura. Ingresa por endocitosis, siendo el ARN viral liberado en el citosol. El virus utiliza la maquinaria celular para replicarse, y es excretado de

permeabilidad vascular y liberación de mediadores pro inflamatorios. Esto explicaría las manifestaciones clínicas de la enfermedad (compromiso multiorgánico) y la verdadera "endotelitis" que presentan estos pacientes.

B: Respuesta inmune innata (primera ola de citoquinas): Dentro de las células, los virus de ARN son detectados por el sistema inmune innato a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como son los receptores: Toll (TLR), NOD (NLR) o RIG-I (RLR); que van a activar posteriormente, 3 vías importantes pro-inflamatorias:

1- Vía del NF- κ B: Promueve la transcripción de citoquinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, con la subsecuente secreción de IFN- γ e IL-17.

2- Vía del inflamosoma: Activa la caspasa-1 pro-inflamatoria que escinde y activa IL-1 β e IL-18, e induce una forma hiperinflamatoria de muerte celular, denominada piroptosis.

3- Vía del sensor citosólico RIG-I: El IRF 3/7 promueve la producción de IFN tipo I, que a su vez activa la vía JAK1 / TYK2-STAT1 / 2 e inicia la transcripción de genes estimulados por IFN (ISG). El IFN tipo I es muy importante en la respuesta inicial antiviral, ya que, es capaz de suprimir la replicación y diseminación viral en las etapas tempranas de infección y, además, inducir una respuesta inmune adaptativa efectiva.

Es importante resaltar que la hipercitoquinemia es un sello distintivo de COVID-19 que se expresa en el paciente infectado como un "estado de Hiperinflamación"

El término "tormenta de citoquinas" define aquellas situaciones de inflamación excesivamente exuberantes y descontroladas de hipercitoquinemia que conducen a condiciones críticas, reconocidas clínicamente como SDRA, coagulación intravascular diseminada o insuficiencia orgánica múltiple. Es la expresión máxima del espectro inflamatorio del COVID-19.

C: Estado de Inmunodeficiencia: Este estado se produce como mecanismo de evasión inmune que produce el mismo coronavirus.

- Suprime la respuesta antiviral del IFN tipo I: Disminuye la degradación intracelular del ARN viral y su eliminación, afectando la respuesta inmune adaptativa posterior

- Inhibe la producción de IFN tipo I: al inhibir la translocación de IRF3 en el núcleo, generando una respuesta retardada de IFN tipo I (enfermedad más grave).

- Disminución de Linfocitos T y NK: al inhibir la proliferación celular e inducir la muerte celular por apoptosis, necrosis o piroptosis. Además, se observa agotamiento de las células T con una funcionalidad reducida. Esto explicaría porque la linfopenia es un marcador importante de infección por COVID-19 y se relaciona con una enfermedad más grave.

D: Tormenta de citoquinas (segunda ola letal): es el resultado de una primera línea de defensa defectuosa (o retrasada), seguida por una hipercitoquinemia persistente (IL-6, IL-1 β , y TNF- α), y una respuesta disfuncional de células T que conduce a una eliminación alterada de los macrófagos infectados / activados. Existen dos patrones de disfunción inmune en el paciente con COVID-19 y empeoramiento clínico: un patrón con disregulación inmune dirigido por IL-6 caracterizado por hipercitoquinemia y linfopenia y un patrón altamente sugestivo de SAM (hiperferritinemia y un Score elevado de SAM en el 25% de los pacientes), impulsado por IL-1 β .

Es importante de remarcar que los cuadros más graves de hiper-

Tabla 2. Características de Clínicas de los Síndromes de Hiperferritinemia

	Covid 19 severo	Shock séptico	Enf Still adulto	SAM	CAPS
Hiperferritinemia	++	++	+++	+++	++
Ferritina (rango)	>300 (300-5000)	>300 (300-5000)	>300 (300-5000)	>300 (300-10000)	>300 (300-5000)
Hipercitoquinemia	+++	+++	+++	+++	+++
Infección como disparador	+++	+++	++	++	++
Fiebre	+++	+++	+++	+++	++
Comp-multiorgánico	+++	+++	+++	+++	+++
SDRA	+++	+	+	+	+
Hepatoesplenomegalia	NR	raro	++	++	NR
Esplenomegalia	NR	raro	++	++	NR

Referencias: ARSD: síndrome de distress respiratorio agudo / NR: no reportado / SAM: síndrome de activación macrófaga / CAPS: Síndrome antifosfolípido catastrófico // *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102573

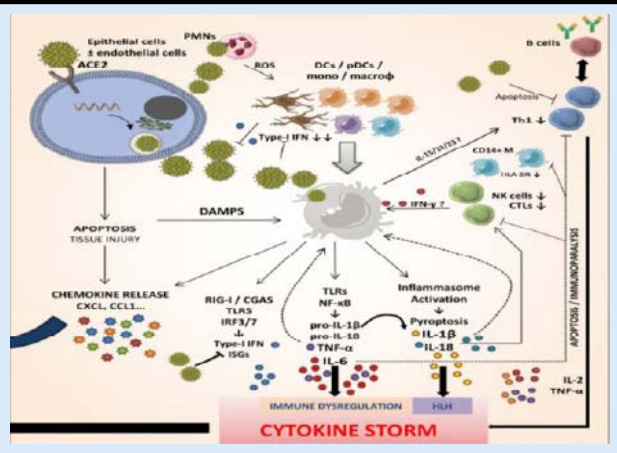
Tabla 3. Características de laboratorio de los Síndromes de Hiperferritinemia

	Covid 19 severo	Shock séptico	Enf Still adulto	SAM	CAPS
Hemofagocitosis	NR	+	+	+++	NR
Plaquetopenia	+/-	+	-	+	+
Anemia	+	+	+	+	+
Leucopenia	++	+	-	++	NR
Act. NK \downarrow / ausente	+	+	+	+	NR
Función hepática anormal	++	++	++	++	++
Coagulopatía	++	++	+	++	+++
VSG/PCR \downarrow \uparrow	+++ (VSG \uparrow PCR)	+++ (VSG \uparrow PCR)	+++ (VSG \uparrow PCR)	++ (VSG \uparrow PCR)	++ (VSG \uparrow PCR)

Referencias: *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102573

la célula por exocitosis. El receptor ACE2, se encuentra en células alveolares tipo II (80% de todas las células que expresan ACE2), en la mucosa nasal, vías respiratorias superiores, endotelio, corazón, riñones y células intestinales. El inicio temprano de la replicación viral puede causar apoptosis masiva de células epiteliales y endoteliales,

Figura 1. Patogenia SARS CoV-2: Mecanismos de infección e Hiperinflamación



Referencias: (Modificado) Autoimmun Rev 2020 Jul;19(7):102567 doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567

inflamación (observado tanto en la infección aguda por SARS CoV-2 como en el SIM-C) se producen en las fases de disminución de la carga viral y formación de anticuerpos. Esto sugiere que la respuesta inmune del huésped exuberante puede ser responsable de este resultado.⁸

2) El Síndrome Inflamatorio Multisistémico post-COVID (SIM-C). Enfermedad Inmunomediada

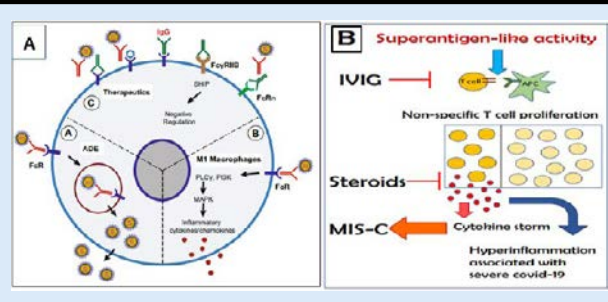
Si bien el mecanismo patogénico de la enfermedad aún no está claro, sí se conoce, que el SIM-C está relacionado con la infección por SARS-CoV-2, pero no resulta de la infección viral aguda (asintomática o pauci-sintomática), sino que es un fenómeno post-infeccioso relacionado con la presentación de la enfermedad entre las 4 a 6 semanas posteriores, mediada por la aparición de anticuerpos IgG. Esta hipótesis surge a partir de que los casos de SIM-C aparecen posterior al pico de infección por SARS-CoV-2 y presentan con mayor frecuencia positividad para el anticuerpo IgG del SARS-CoV-2. Hay 2 tipos de respuestas inflamatorias en la infección por SARS-CoV-2:

1) Es la respuesta inflamatoria primaria temprana impulsada por la replicación viral mediadas por hipercitoquinemia y las respuestas antivirales del huésped que buscará una reducción y eliminación viral seguida por una atenuación de la inflamación como ya describimos.

2) Es la respuesta inflamatoria secundaria que comienza con la generación de la inmunidad adaptativa y la aparición de anticuerpos neutralizantes NAb. Pero hay un subgrupo de pacientes, donde estos anticuerpos no pueden neutralizar completamente el virus, por lo que se produce un fenómeno ADE (mejora dependiente de anticuerpos) conocido en virología, dado que se produce un complejo virus-NAb, que en lugar de neutralizar al virus, por el contrario, facilita su ingreso a las células huésped induciendo la señalización de vías pro inflamatorias y liberación de citoquinas desencadenando respuestas inflamatorias mediadas por receptores Fc, lo que confiere mayor gravedad a la enfermedad (Figura 2). Esto justificaría el uso de gammaglobulina ev. (GGEV) dirigida a bloquear los receptores Fc y de los esteroides para el manejo de estos pacientes.⁹

Weisberg y col., determinaron la producción de anticuerpos neu-

Figura 2. Hipótesis de la patogenia SIM-C asociado a COVID-19



Referencias: A- Complejo virus-Nab. ADE / B- Hipótesis del Superantígeno. Virologica Sinica (2020) 35:266–271 / J.Allergy and Clinical Immunology 2020 Oct 16

tralizantes IgG en 3 grupos diferentes de pacientes: Adultos con COVID-19 severo y SDRA (n=14), adultos recuperados de una infección leve por SARS-CoV-2 (n=19) y niños con SIM-C (n=15) y encontraron que en estos niños, solo un 26,7% desarrollaron anticuerpos con actividad neutralizante versus el 57.9% en el grupo de recuperados, contra el 92.9% adultos con COVID-19 severo. Esto sugeriría que los niños con SIM-C tienen una respuesta funcional de anticuerpos reducida, con un nivel más bajo de actividad neutralizante.¹⁰

Sin embargo, dado que el SIM-C es un síndrome hiperinflamatorio que presenta similares características clínicas observadas en el síndrome de choque tóxico (TSS), estudios recientes, plantean una nueva hipótesis sobre otro posible mecanismo patogénico en el SIM-C, que es causado por superantígenos patógenos que estimulan la activación excesiva del sistema inmunológico adaptativo. Esto surge de la estructura similar de la proteína S (Spike) del SARS-CoV-2 a la de un superantígeno bacteriano y puede así, unirse directamente a receptores de las células T. Esta estructura similar al superantígeno, no está presente en otros coronavirus de la familia del SARS, lo que puede explicar el potencial único del SARS-CoV-2 de causar tanto SIM-C como la tormenta de citoquinas observada en el COVID-19 (Figura 2B)¹¹

Es importante remarcar que el COVID-19 induce tanto el deterioro como la hiperactivación del sistema inmune y conduce a cuadros de Hiperinflamación en la fase aguda, así como en la fase post-infecciosa como es el SIM-C. Su reconocimiento nos permitirá comprender la expresión clínica de la enfermedad y realizar un abordaje terapéutico dirigido.

Abordaje Terapéutico del SIM-C

El COVID19 es una nueva enfermedad y es real que la evidencia actual para guiar su tratamiento es aun limitada.

El abordaje terapéutico de estos niños debe ser multi e interdisciplinario (pediatras, infectólogos, cardiólogos, hematólogos, inmunólogos, terapeutas y reumatólogos).

Datos clave:

- Es importante la búsqueda de otras causas infecciosas (no solo como diagnóstico diferencial sino por las co-infecciones que acompañan a este cuadro clínico). De esa forma, evaluar la cobertura antibiótica inicial

- En pacientes que se presenten con fenotipo de Enfermedad

de Kawasaki / Kawasaki Like, debe considerarse el uso de aspirina a dosis antiinflamatorias (80-100mg/k/día dividida cada 6-8 hs) hasta alcanzar 48 hs afebril y parámetros inflamatorios en descenso. Luego se rotará a aspirina a dosis antiagregante (3-5mg/k/día en una única toma) hasta completar 6-8 semanas (si el paciente desarrolló aneurismas se discutirá con el cardiólogo el tiempo de uso)

- Aquellos pacientes que tienen un fenotipo “no específico” deberán recibir aspirina en dosis antiagregante en caso de desarrollo de trombocitosis (> 450.000) observado en fase más tardía o en el caso de desarrollo de aneurismas (Z-score: 2.5-10)

- En pacientes con Dímero D en aumento, portadores de un cuadro inflamatorio severo, con compromiso de la función miocárdica y/o con factores de riesgo para trombosis o desarrollo de trombos (coronarios, zonas de cateterización, etc) se deberá considerar junto con el hematólogo la necesidad de anticoagulación, y según sea el caso: profilaxis o tratamiento)

- Todos los pacientes con sospecha de SIM-C deben recibir rápidamente Gammaglobulina ev 2 g /k /dosis con un máximo de 100g (GGEV al 5%) en una única dosis (en pacientes con compromiso hemodinámico y mal manejo de líquidos se puede indicar en forma fraccionada con flujo más lento). No está recomendado el uso de una 2° dosis de Gammaglobulina dada la mayor resistencia, severidad del cuadro y alto costo.

- Recordar que las serologías virales e IgM- IgG para SARS CoV-2 deben extraídas previo al pasaje de la gammaglobulina al igual que un dosaje inicial de Inmunoglobulina G, A y M.

- Todos los pacientes con sospecha de SIM-C que ingresen en terapia con descompensación hemodinámica (requerimientos de inotrópicos - ARM) o pacientes con fenotipo de SAM, deben ser considerados como un SIM-C grave y deben recibir pulsos de Metilprednisolona ev. 30mg/k/día x 3 - 5 días (máximo 1g.) en forma concomitante con la gammaglobulina.

- En aquellos pacientes con SIM-C termodinámicamente compensados (manejo en sala), debe considerarse el uso de pulsos de esteroides, en aquellos que no respondan a la Gammaglobulina ev. y que se encuentren aún activos, con persistencia o reaparición de los síntomas (como fiebre, mucocutáneos, abdominales) o aparición de nuevos síntomas relacionados a SIM-C, con persistencia de reactantes de fase aguda elevados y/o duplicación de la ferritina.

- Evaluar con el Reumatólogo la necesidad de utilizar agentes biológicos anti IL-6 (Tocilizumab) ó anti IL-1 (Anakinra) ante la falta de respuesta a pulsos de esteroides (persistencia de síntomas y parámetros de hiperinflamación)

- Posterior al uso de los pulsos de esteroides, se utiliza dexametasona ev. a 0.3mg/k/día cada 8 hs hasta un máximo de 6 mg/día (salvo en casos graves de SIM-C y en SAM donde la dosis de dexametasona ev. es de 10mg/m2/día, cada 8 hs).

- Frente al descenso de los reactantes de fase aguda y lograda la tolerancia oral se puede utilizar Meprednisona (descendiendo la dosis hasta su suspensión)

- Es importante remarcar no prolongar el tratamiento esteroideo.¹²

Seguimiento de los pacientes con SIM-C

Estos niños deben tener un seguimiento estricto post-alta, dado que aún no se conoce su evolución a largo plazo

- El seguimiento debe ser multidisciplinario, principalmente pediátrico, reumatológico y cardiológico.

- El descenso de esteroides post-alta debe tener como objetivo su suspensión entre las 2-4 semanas; con excepción de los casos graves de SIM-C que pueden requerir hasta 6-8 semanas. El descenso de esteroides en aquellos pacientes que desarrollaron un SAM debe evaluarse con el reumatólogo infantil.¹³

BIBLIOGRAFÍA

- Rúa Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados con mortalidad en IWu Z., McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242.
- Dong Y, Mo X., Hu Y., et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;145(6): e20200702. doi: 10.1542/ peds.2020-0702 32179660 51.
- de Masson A., Bouaziz JD, Sulimovic L., et al. Chilblains are a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;83(2):667-670.
- Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during Covid 19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608
- Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020 Jun;6(2): e001333. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001333
- Swan O., Holden K., Tuthe L., et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study *BMJ* 2020 Aug 27;370:m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249
- Colafrancesco R., Alessandrini C., Conti F., et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102573. doi: 10.1016/j. autrev.2020.102573. Epub 2020 May 5.
- Jamilloux Y., Henry T., Belot A., et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev* 2020 Jul;19(7):102567. doi: 10.1016/j. autrev.2020.102567. Epub 2020 May 4.
- Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica* 2020; 35:266-271 doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4
- Weisberg S.P., Connors T., Zhu Y., et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19 *medRxiv* 2020 Jul 14; 2020.07.12. 20151068. doi: 10.1101/2020.07.12.20151068.
- Noval Rivas M., Porritt R.A., Hongying Cheng M., et al. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): a novel disease that mimics Toxic Shock Syndrome. The superantigen hypothesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020 Oct 16; S0091-6749(20)31414-7. doi: 10.1016/j. jaci.2020.10.008
- Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G., et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jul 23;10.1002/art.41454. doi: 10.1002/art.41454
- Jonat B., Gorelik M., Boneparth A., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Sep 29. doi: 10.1097/ PCC.0000000000002598

Fecha de trabajo recibido: 02/10/2020

Fecha de trabajo aceptado: 03/11/2020