Hospital de Pediatría Prof Dr J P Garrahan

SERVICIO DE EPIDEMIOLOGÍA E INFECTOLOGIA

SERVICIO DE INMUNOLOGÌA y REUMATOLOGIA

SERVICIO DE HEMATOLOGÌA

UCI

Alerta sobre Síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a SARS-CoV-2 (SIMS)

Buenos Aires, 24 de julio de 2020

A la fecha se reportan 11 millones de casos en el mundo de COVID 19. Los casos graves se concentran en las personas mayores de 60 años y con comorbilidades de riesgo como hipertensión, diabetes, cardiopatías, enfermedades pulmonares y cáncer.

La incidencia en niños reportada inicialmente en China y luego en Europa y Estados Unidos es baja. Las formas clínicas de COVID 19 que predominan en pediatría son las leves. Sin embargo se han identificado niños con formas graves que se presentan con un síndrome de inflamación mulsistémico probablemente asociado a SARS Cov 2 (SIMS). El reconocimiento temprano de esta entidad es esencial para el manejo adecuado de los casos.

A propósito de la identificación de casos de SIMS probablemente asociado a SARS-CoV-2 en el Hospital de Pediatría Prof Dr JP Garrahan, se emite este informe. El objetivo es fortalecer la sospecha clínica en los equipos de salud y la implementación de las medidas terapéuticas adecuadas.

La información es preliminar y está sujeta a actualización según la dinámica de la situación epidemiológica actual.

Antecedentes:

A partir de reportes de Europa y Estados Unidos, se han identificado niños y adolescentes con manifestaciones graves que pueden requerir cuidados intensivos. Se describe una enfermedad inflamatoria multisistémica con algunas características similares a las de la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de shock tóxico. Los informes de casos y series pequeñas han descrito una presentación de enfermedad aguda acompañada de un síndrome hiperinflamatorio, con falla multiorgánica y shock. Estudios epidemiológicos

sugieren que este síndrome podría estar relacionado con SARS COv2, aunque no todos los pacientes tienen la infección aguda confirmada

Fisiopatogenia

El mecanismo fisiopatológico de la enfermedad no está esclarecido. En algunos casos la infección por SARS COv2 podría actuar como desencadenante de una disregulación inmune; la cual conlleva a una producción exagerada y no controlada de citoquinas proinflamatorias, sobre todo IL-1 e IL-6. Estas interleuquinas producen fiebre, el aumento de los reactantes de fase aguda e intervienen en la activación de la vía de la coagulación, entre otras. La producción exagerada es la causante de la llamada “tormenta de citoquinas “.

Los pacientes que tienen esta forma clínica pueden presentar características tales como: altos niveles plasmáticos de PCR, dímero D, enzimas hepáticas, ferritina, disminución del recuento de linfocitos y elevación del lactato deshidrogenasa (LDH).

Si bien en adultos el dímero D es un un marcador diagnóstico y en algunos casos pronóstico de trombosis, en niños con infección por SARS Cov2 no hay evidencia contundente sobre su rol como marcador de gravedad, inflamación o riesgo trombótico.

Manifestaciones clínicas

Acorde a las series publicadas, los pacientes pueden experimentar como antecedente síntomas leves de COVID-19 (rinorrea, tos, cefalea, fiebre menor de 48hs) o haber tenido contacto con casos confirmados en familiares y convivientes. La mediana de días hasta la aparición del SIMS se describe en 45 días (RIC 18-79 días)

Los síntomas más frecuentes de presentación al momento de la consulta son: fiebre persistente, dolor abdominal (53%), diarrea (52%), rash (52%), vómitos (45%), inyección conjuntival (45%), cambios en las membranas mucosas (29%), cefalea (26%), síntomas respiratorios (21%), linfadenopatias (16%), edema de manos y pies (16%) y odinofagia (10%). Un 50% de los pacientes puede presentarse con signos de descompensación hemodinámica y un 9% con compromiso neurológico (irritabilidad, confusión, meningitis). La presentación clínica que predomina es shock con compromiso gastrointestinal (diarrea o dolor abdominal).

En la evolución se destacan los siguientes patrones de manifestaciones clínicas: síndrome simil- enfermedad de Kawasaki típico o atípico (61%), miocarditis (70%), síndrome de activación macrofágica (23%), serositis (22%). Algunos de los pacientes

desarrollan fiebre persistente con parámetros de inflamación elevados sin compromiso multiorgánico ni shock.
Puede asociarse compromiso cardiaco con evidencia de disfunción ventricular, elevación de troponina y NT-proBNP, arritmias cardiacas y dilatación de arterias coronarias.
Si bien, según la severidad del cuadro, aproximadamente un 67% de pacientes puede requerir cuidados intensivos, se destaca que la evolución fue favorable en las series de casos publicadas.
La OMS elaboró una definición preliminar de este síndrome inflamatorio multisistémico para profundizar el conocimiento de esta enfermedad.

Definición de caso (Criterios OMS)

Niños y adolescentes (0-19 años) con fiebre (> 38ºC) de >3 días y al menos DOS de los siguientes:
1) Exantema o conjuntivitis bilateral no purulenta y/o afectación mucocutánea.
2) Hipotensión o shock.
3) Disfunción miocárdica (con o sin insuficiencia valvular asociada por dilatación de los anillos y/o disfunción de músculos papilares) y/o pericarditis y/o alteraciones coronarias (ectasia, aneurismas) y/o elevación de marcadores de daño miocárdico (troponina y/o NT-proBNP).
4) Coagulopatía (alteración de TP, KPTT, elevación de dímero-D)
5) Afectación gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal o vómitos)

Y

Elevación de PCR (5 mg/dl), VSG y/o procalcitonina (> 1 ng/dl)

Y

Ausencia de otras causas infecciosas o inflamatorias [sepsis, SST (Síndrome de shock toxico por *Staphylococcus*), STST (Síndrome de shock toxico por SBHGA)]

Y

Evidencia de infección por SARS-CoV-2 [RT-PCR, serología (Anticuerpos IGG) o Ag positivos] o contacto probable con pacientes con infección por SARS COv2
Se debe considerar este síndrome en niños con características de Kawasaki o Síndrome de Shock Tóxico durante la pandemia de COVID19.

Manejo del paciente con sospecha de SIMS:

Los pacientes con sospecha clínica de SIMS serán internados para observación y manejo de condición subyacente.

Se debe prestar especial atención a la detección de anomalías en los signos vitales (taquicardia, taquipnea), compromiso respiratorio de cualquier severidad, alteraciones neurológicas, marcadores de inflamación elevados, ECG anormal o elevación de marcadores de daño cardiaco como troponina y proBNP.

Estudios complementarios

Solicitud de estudios específicos:

- Detección de infección por SARS-CoV-2 por PCR en muestra de secreciones respiratorias.
- Serología IGM e IGG en sangre periférica para SARS-CoV-2 (Inclusive con PCR positiva)

Los casos reportados presentan PCR para SARS-CoV-2 en secreciones nasofaríngeas positiva o negativa y suelen tener IgG positiva para SARS COv2 positiva. Sin embargo se considera caso sospechoso de SIMS al que cumpla con los criterios clínicos en zonas de circulación de SARS COv2.

Además deberán realizarse hemocultivos, urocultivo, coprocultivo y virológico en materia fecal, serologías para HIV, CMV, EBV, *Mycoplasma sp*. Se detallan a continuación las determinaciones sugeridas a realizar según la disponibilidad del laboratorio:

Día 0 (previo tratamiento)	Día 2-3 de tratamiento	7-10 días de tratamiento
Exámenes de Laboratorio	Exámenes de Laboratorio	Exámenes de Laboratorio
Bioquímica		
Función hepática	Función hepática	Función hepática
Función renal	Función renal	Función renal
Ferritina (mg/dl)		Ferritina
Ig GAME		
LDH (U/l)	LDH (U/l)	LDH (U/l)
Triglicéridos (mg/dl) PCR (mg/dl) PCT (ng/ml)		Triglicéridos (mg/dl)
Troponina NT-ProBNP	Troponina NT-ProBNP	Troponina NT-ProBNP
IL-6 (pg/ml) y panel de citoquinas		IL-6 (pg/ml) y panel de citoquinas
EAB con ionograma		

Hemograma		
VSG (mm)	VSG (mm)	VSG (mm)
Coagulación	Coagulación	Coagulación
Dimero D*		Dímero D* (si alteración previa)
Estudio de Inmunidad**		
Análisis de orina		
Microbiología		
Hisopado nasofaríngeo PCR SARS-CoV-2	Hisopado nasofaríngeo PCR SARS-CoV-2***	
Estudio virus respiratorios		
PCR enterovirus en examen faríngeo, sangre y en materia fecal		
Streptest – Cultivo de fauces para SGA		
Hemocultivos por dos		
Serologías: CMV, EBV, VIH, micoplasma, HSV. Si hepatitis: HAV, HBV, HCV		
IGM e IGG SARS-CoV-2		
Función cardíaca		
ECG	ECG	ECG
Ecocardiograma	Ecocardiograma	Ecocardiograma
		RMN cardiaca si miocarditis
Estudios por imágenes		
Rx de torax – Ecografía abdominal		
Estudio metabólico: Valorar en pacientes que no presentar respuesta favorable en 48hs		

* Evaluar necesidad en conjunto con Servicio de Hematología
** Estudio inmunológico de acuerdo a la disponibilidad del laboratorio (1 tubo EDTA para subpoblaciones linfocitarias; 1 tubo EDTA para HLA/IL6/panel citoquinas; 1 tubo seco para CD25s .
*** Si previa negativa

La solicitud de otros estudios diagnósticos se adecuará a la condición clínica del paciente.

Tratamiento

Al momento del presente informe, no hay una recomendación de tratamiento estandarizada para SIMS. Además de la terapia de soporte vital (resucitación con fluidos, soporte respiratorio e inotrópico cuando haya indicación), se ha descripto la indicación de terapia anti-inflamatoria e inmunomoduladora para el manejo de estos pacientes.

El manejo del paciente se realizará en forma interdisciplinaria con los Servicios de infectologia, reumatología, inmunología, hematología y cardiología.

Se sugiere iniciar tratamiento lo más precoz posible.

a- Administración de gammaglobulina iv (2 gr/kg en una dosis)

b- Tratamiento antibiótico: Ceftriaxona 100 mg/kg/dia + vancomicina 60 mg/kg/día + clindamicina 30 mg/kg/día iv

En pacientes con un cuadro grave se evaluará de manera individualizada la indicación de tratamiento con corticoides: metilprednisolona o dexametasona, dependiendo de la situación clínica del paciente

Ante la revaloración del paciente en 24hs, si presentara empeoramiento clínico o ausencia de mejoría, se discutirá la indicación de una segunda dosis de gammaglobulina ev y / o Metilprednisolona.

Se consultará con Hematología la indicación de anticoagulación según compromiso clínico del paciente.

Si el paciente persiste sin mejoría, se valorará acorde a la situación clínica y parámetros de laboratorio de cada paciente en particular, la indicación de otros tratamientos inmunomoduladores como agentes biológicos anticitoquinas (como tocilizumab o anakinra). Se debe tener en cuenta que la evidencia de la efectividad de estas drogas hasta la fecha es de baja calidad y su uso para SIMS seria *off –label.*

Las drogas inmunomoduladoras mencionadas son agentes biológicos que inhiben la IL-6 (tocilizumab) y la IL-1 (anakinra).

Medidas de aislamiento

Debe remarcarse que ante la sospecha de SIMS, se recomienda mantener las medidas de aislamiento por gotas y de contacto adecuadas a SARS COV2. El uso de EPP adecuado consiste en el uso de **barbijo quirúrgico, camisolín, guantes y protección ocular,** con respirador N95 en los procedimientos generadores de aerosolización.

Referencias

- Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. American College of Rheumatology 2020.
- Corominas H, Castellví I, Domingo P, Casademont J. Facing the SARS-CoV-2 (COVID-19) outbreak with IL- 6R antagonists. Eur J Rheumatol 2020; 1-3
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
- Galeotti C y Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. Nature reviews- Rheumatology 2020; 1-2.
- Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Royal College of Paediatrics and Child Health. 2020 UK.
- Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Scientific brief 15 May 2020. WHO.
- Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoVCoV-2 infection in children. Rapid risk assesment. 15 May 2020. ECDC
- Protocolo de tratamiento farmacológico de los niños con clínica de síndrome inflamatorio multisistémico secundario a infección por SARSCoV2 (SIMS). Hospital 12 de Octubre. Madrid 2020.
- Riphagen S, Gomez X et al. Hyperinflammatory Shock in Children During COVID-19 Pandemic. Lancet 2020;395(10237):1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
- Rowley, A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. Nat Rev Immunol (2020). https://doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5

- SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. Rapid communication. Eurosurveillance. 4 June 2020.

- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ2020;369:m2094

- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, 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

- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. JAMA 2020 June 8

- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Tromb Haemost. 2020; 18: 844-847.

- Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-62

- Tang N, Huan B, Chen X, Gong J, Dengju L, Ziyong S. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Tromb Haemost. 2020; doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print].

- Agha B, Sturm J, Simon H y col. Pulmonary embolism in the pediatric emergency department. Pediatrics 2013;132:663-7