

# **GUÍA HOSPITALARIA DE SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID 19 (SIM - C)**

**Versión 1.0**

**2021**

Servicio de Inmunología

Servicio de Cardiología

Servicio de Hematología

## **INDICE**

- 1. Introducción**
- 2. Generalidades**
- 3. Sospecha clínica**
- 4. Diagnóstico**
- 5. Tratamiento**
- 6. Manejo cardiológico**
- 7. Criterios de alta**
- 8. Seguimiento**
- 9. Bibliografía**

## **1 - INTRODUCCIÓN**

El objetivo de esta guía es elevar el índice de sospecha para el diagnóstico de SIM-C y sistematizar el manejo de esta patología en el ámbito hospitalario.

El contenido abarca aspectos de diagnóstico, tratamiento antiinflamatorio y lineamientos de control luego del egreso hospitalario. No contempla terapias referidas al manejo hidroelectrolíticos, hemodinámico, respiratorio ni infectológico.

## **2 – GENERALIDADES**

El síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID 19 (SIM C) es un estado hiperinflamatorio ocasionado por la producción de múltiples citoquinas, que afecta principalmente a niños y adolescentes, luego de 3 a 6 semanas de la infección aguda por SARS CoV2.

Comenzó a ser descripto en Europa en abril de 2020, posterior al pico de casos de COVID 19.

La incidencia en Argentina es en la actualidad desconocida, algunos reportes internacionales calculan 2 afectados cada 100000 niños o el 1% de los niños infectados por SARSCOV2. Aunque un porcentaje no desestimable requiere cuidados intensivos, la mortalidad global es baja, con recuperación sin secuelas en la mayoría de los casos.

Si bien los mecanismos fisiopatológicos aún no han sido esclarecidos, se plantea la posibilidad de que se trate de un fenómeno post infeccioso, en pacientes en su mayoría sin comórbidas asociadas.

En el 95% de los pacientes se demostró asociación con SARSCOV2, de éstos, el 60% presentó anticuerpos positivos, un 35% PCR y serología positiva y en el 5% restante ambas determinaciones resultaron negativas.

Comparte características clínicas con la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock tóxico y el síndrome de activación macrofágica, lo cual orienta el tratamiento inmunomodulador.

## **3–SOSPECHA CLÍNICA**

La presentación clínica es variable, al igual que la severidad. Las manifestaciones clínicas pueden agruparse conformando distintos fenotipos, cuyo denominador común es la tormenta de citoquinas subyacente.

Esta entidad, debe considerarse ante todo paciente que se presente con reactantes de fase aguda elevados, fiebre, compromiso gastrointestinal prominente, manifestaciones compatibles con Enfermedad de Kawasaki y/o enfermedad sistémica severa con signos de shock, en el contexto de circulación comunitaria sostenida por SARS-CoV2.

### **Formas de presentación clínica:**

- **Inflamatoria pura:** paciente con fiebre, dolor abdominal, erupción cutánea, conjuntivitis. En algunos casos progresa a shock, con o sin miocarditis.

- Enfermedad de Kawasaki completa/incompleta

**A) Manifestaciones clínicas más frecuentes**

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Características</b>
<b>Fiebre</b>	<b>100%</b>	Mayor a 3 días (90%)
<b>Síntomas GI/hepáticos</b>	<b>90%</b>	Vómitos (62%), dolor abdominal (62%), diarrea (53%), colestasis
<b>Afectación cardiovascular</b>	<b>86%</b>	Hipotensión (50 - 90%), taquicardia, shock (50%), miocarditis (50%), disfunción miocárdica (40%), valvulopatía mitral (25%), derrame pericárdico (24%), dilatación o aneurismas coronarios (18%), arritmias (12%)
<b>Manifestaciones dermatológicas</b>	<b>70%</b>	Rash (morbiliforme, eritrodermia, escarlatiniforme, eritema multiforme, livedo reticularis) (55%), inyección conjuntival (50%), cambios mucosa oral (42%), cambios en extremidades (37%)
Renal	18%	Injuria renal aguda
SNC	13 – 38%	Irritabilidad (50%), cefalea, meningismo, encefalitis, confusión
Respiratoria	10 – 40%	Tos (28%), derrame pleural (15%), SDRA (4%), disnea.
Reúne criterios para EK	22 -50%	3 o + criterios.

Orienta a la sospecha clínica, la presencia de anormalidades de laboratorio como neutrofilia con linfopenia, tendencia a la plaquetopenia, elevación muy marcada de PCR, fibrinógeno, ferritina y dímero D.

Existe correlación directa entre el grado de inflamación y la severidad clínica. Los pacientes con presentaciones clínicas más graves, como shock o miocarditis presentan mayor grado de linfopenia, plaquetopenia y anemia.

**B) Hallazgos bioquímicos más frecuentes**

- Neutrofilia
- Linfopenia
- Tendencia a la plaquetopenia
- Anemia leve
- PCR, VSG, PCT elevadas
- LDH normal a elevada
- Ferritina elevada
- Fibrinógeno elevado
- Dímero D aumentado
- TP/TTPK normal o levemente prolongado
- Albumina normal o disminuida
- GOT/GPT aumentadas leve
- Triglicéridos normales o elevados
- Troponina T, BNP elevados

Otros hallazgos en exámenes complementarios	
ECG	<p>Puede evidenciar: voltajes bajos, anomalías del segmento ST y onda T y/o intervalo QTc prolongado</p> <p>Arritmias, bloqueo auriculoventricular.</p>

Ecocardiograma	Alteración contractilidad miocárdica/ función VI Alteraciones coronarias: dilatación o aneurismas. Valvulopatía Derrame pericárdico
Rx tórax, TAC tórax	Despegamiento pleural Infiltrados parcheados, consolidación focal, atelectasias Cardiomegalia
Ecografía abdominal	Líquido libre peritoneal, hepatomegalia, adenitis mesentérica, edema de pared intestinal

### **C) Definición de caso**

Existen múltiples definiciones de caso emitidas por distintas sociedades científicas. Para nuestro hospital adoptamos la definición de caso del ministerio de salud de la Nación y OMS.

#### **Se considera caso sospechoso de SIM-C:**

- Paciente de 0 – 18 años, con fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  por 3 o más días, con signos bioquímicos de inflamación sistémica evidenciado por aumento de VSG, PCR o Procalcitonina, y que presente al menos 2 de los siguientes:
  - Erupción cutánea o conjuntival bilateral no purulenta o signos de inflamación muco-cutánea (oral, manos o pies)
  - Hipotensión o shock.
  - Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, elevación de troponina/ NT-ProBNP.
  - Evidencia de coagulopatía (prolongación de TP, TTPK, elevación de dímero D)

- Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos, dolor abdominal)
- Habiendo descartado otras causas microbianas de inflamación, incluida la sepsis bacteriana y los síndromes de shock tóxico estafilocócico o estreptocócico.
- Y evidencia de infección pasada o actual por SARS-CoV2 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología) o posible contacto con un enfermo de COVID-19.

Tener en cuenta que los pacientes pueden reunir criterios para Enfermedad de Kawasaki completa o incompleta.

#### **4 - DIAGNÓSTICO**

Los estudios complementarios tienen el objetivo de comprobar la inflamación, valorar el impacto de órgano y excluir diagnósticos diferenciales.

Se realizan de manera escalonada teniendo en cuenta la severidad de la presentación clínica.

La evaluación de estos pacientes debe ser siempre en forma interdisciplinaria.

##### **A) Exámenes complementarios**

###### Etapas

Para pacientes con síntomas leves, con fiebre de más de 3 días y buen estado general (signos vitales normales y examen físico tranquilizador):

- Hemograma
- VSG, PCR
- Química: creatinina, uremia, ionograma, GOT, GPT, glucemia, proteínas totales, albúmina, LDH
- PCR y Serología para SARS-CoV2
- Coagulación: TP, TTPK, Dímero D

###### Etapas

Para pacientes con:

- anormalidades en los estudios previos (PCR > 50 y alguno de los siguientes neutrofilia >80%, linfopenia <1000, plaquetas <150000, natremia <135 o hipoalbuminemia)
- Severidad clínica, shock, hipotensión, signos de falla cardíaca
- Presentación clínica como Enfermedad de Kawasaki

A lo anterior agregar:

- Triglicéridos, EAB venoso, CPK, CPK MB
- Otros marcadores inflamatorios: procalcitonina, ferritina, fibrinógeno
- Troponina T, BNP
- Orina completa

- ECG y Ecocardiograma

#### B) Según la presentación clínica

- Rx de tórax (TAC de tórax, no se solicita de rutina, considerarla en pacientes con neumonía complicada, de mala evolución o inmunocomprometidos)
- Ecografía abdominal
- Cultivos: hemocultivo, urocultivo, cultivo de materia fecal, cultivo de fauces
- Viroológico de secreciones nasofaríngeas
- Serologías para micoplasma, CMV, EBV, enterovirus (según clínica se evaluará solicitar otras serologías como HIV, HBV, HCV, chagas, toxoplasmosis, PV B19).

C) Interconsultas: Inmunología, Infectología, Cardiología, Hematología, según corresponda.

#### Valoración de la severidad

Es fundamental determinar la gravedad clínica, identificar signos de progresión a shock, miocarditis, requerimiento de cuidados intensivos o bien, la presencia de criterios de riesgo de resistencia al tratamiento con gammaglobulina EV en pacientes con fenotipo de Enfermedad de Kawasaki, para definir el tratamiento más adecuado.

#### Criterios de severidad:

- Condiciones que amenazan la vida: shock, compromiso cardíaco, compromiso SNC
- Examen físico: mala perfusión periférica, hipotensión, shock, taquicardia persistente, Saturación de O<sub>2</sub> <92%, requerimiento >2 expansiones de volumen.
- Hallazgos bioquímicos: linfopenia <1000, PCR >300 mg/l, troponinas elevadas, LDH aumentadas o en aumento, ferritina >700 ó en aumento, Dímero D >1,5, fibrinógeno > 400 mg/dl, aumento de creatinina.
- Hallazgos compatibles con activación macrofágica: hepatoesplenomegalia, citopenias hemáticas, alteración hepática, fibrinógeno menor a 200 mg/dl, hipertrigliceridemia, VSG normal o disociación entre VSG y PCR, ferritina mayor a 1000.

- Compromiso cardíaco: alteraciones electrocardiográficas, aneurismas coronarios, disfunción ventricular.
- En pacientes con fenotipo Kawasaki, considerar criterios de alto riesgo de resistencia al tratamiento con gammaglobulina EV:
  - Edad menor a 12 meses
  - Alteraciones cardíacas/coronarias al momento del diagnóstico
  - Score de Kobayashi  $\geq 5$  puntos

**- Score de Kobayashi**

<b>Puntaje</b>	<b>Criterio</b>
<b>2</b>	Hiponatremia < 133 mmol/l
<b>2</b>	GOT > 100
<b>2</b>	Neutrófilos >80%
<b>2</b>	Intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de EK-like $\leq$ a 4 días.
<b>1</b>	Edad < 12 m
<b>1</b>	PCR > 100 mg/dl
<b>1</b>	Plaquetas $\leq$ 300000

**5 - TRATAMIENTO**

A) **Medidas generales**: estabilización, soporte hemodinámico y respiratorio del paciente: fuera del alcance de esta guía

B) **Tratamiento antibiótico**:

Se recomienda en todos los pacientes realizar cultivos e iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro, ceftriaxona 80 mg/kg/día. Considerar posibilidad de infección por staphilococo o streptococo según la clínica y adecuar esquema.

### **C) Tratamiento antiinflamatorio/ inmunomodulador:**

El inicio del tratamiento dependerá de la severidad de la presentación clínica del paciente.

- En pacientes que presenten *fenotipo enfermedad de Kawasaki*:

Gammaglobulina EV: 2gr/kg/dosis en 1 ó 2 días, considerando la función cardíaca y dosis total.

En casos refractarios o con respuesta parcial, se considerará retratamiento.

En pacientes con score de Kobayashi alto se agregará:

Betametilprednisolona (o su equivalente en dexametasona EV) 1 – 2 mg/kg/día, por 7 – 14 días según respuesta clínica, con posterior descenso progresivo.

- En pacientes con *fenotipo inflamatorio, sin shock*, iniciar tratamiento con:

#### Glucocorticoides

Betametilprednisolona (o su equivalente en dexametasona EV) 1 – 2 mg/kilo/día, por 7 – 14 días, según respuesta clínica con posterior descenso progresivo.

Se valorará la necesidad de gammaglobulina EV o glucocorticoides en dosis más elevada (pulsos de Betametilprednisolona EV 10 – 30 mg/kilo/día en tres días consecutivos) según evolución clínica y compromiso cardíaco.

- El pacientes que desarrollen *compromiso cardíaco progresivo* o que presenten *condiciones que amenacen la vida* (shock, requerimiento de cuidados intensivos, etc) se sugiere:

Gammaglobulina EV: 2gr/kg/dosis total en 1 ó 2 días, considerando la función cardíaca y dosis total (dosis máxima total 100 gr).

En casos refractarios o con respuesta parcial, se considerará retratamiento.

Glucocorticoides: pulsos de Betametilprednisolona EV 10 – 30 mg/kilo/día en tres días consecutivos, y luego dosis de mantenimiento.

Biológicos: ante casos refractarios a las terapias de primera línea, se evaluará la indicación de anticuerpos monoclonales anti IL1 (anakinra/canakinumab) o anti IL6 (tocilizumab)

según disponibilidad hospitalaria, con consenso de equipo médico tratante, consentimiento informado y autorización de Dirección del Hospital.

**D) Tratamiento antiagregante:**

- En todos los pacientes con SIM-C se recomienda realizar tratamiento antiagregante plaquetario por 6 semanas: AAS 3 – 5 mg/kg/día (máximo 100 mg/día). No utilizar en pacientes con trombocitopenia menor a 80000 cel/ml.
- En pacientes con fenotipo Kawasaki iniciar tratamiento antiinflamatorio con AAS 30 – 50 mg/kg/día cada 6 hs VO por 48 hs. En ausencia de fiebre y mejoría de parámetros inflamatorios, disminuir a dosis antiagregante.

**E) Terapia antitrombótica (en adición al tratamiento antiagregante):**

- Profilaxis: Enoxaparina 0,5mg/kg/dosis cada 24hs durante la estadía hospitalaria (objetivo Anti Xa 0,2 - 0.5 U/ml), en presencia de alguno de los siguientes factores de riesgo para trombosis:

- Catéter venoso central
- Inmovilización prolongada
- Obesidad
- Neoplasias
- Síndrome nefrótico
- Anticonceptivos orales
- Historia personal o familiar de trombofilia
- Internación en UTI (incluso *sin* factores de riesgo o DD elevado)

- Tratamiento anticoagulante: Enoxaparina 1 mg/kg/dosis cada 12 hs (objetivo Anti Xa 0,5-1 U/ml) al menos durante 2 semanas o hasta resolver la condición, en presencia de alguno de los siguientes hallazgos:

- Aneurismas coronarios con Z score mayor o igual a 10
- Fracción de eyección cardiaca menor a 35%
- Disfunción severa del ventrículo izquierdo
- Internación en UTI y DD mayor a 5
- Trombosis documentada, actual o pasada.

Tiempo de tratamiento: manejo individualizado en cada paciente, considerando los factores de riesgo.

## **6 - MANEJO CARDIOLÓGICO**

Paciente con SIM-C, debe tener evaluación cardiológica con ECG y ecocardiograma doppler color.

- Electrocardiograma: repetir a las 48hs. Si se observa alteración del ritmo, valorar realizar monitoreo continuo Holter.
- Ecocardiograma: valora el compromiso miocárdico, valvular, presencia o no de derrame pericárdico y anomalías de las arterias coronarias.

Si a pesar del tratamiento instaurado el paciente persiste febril, con parámetros de laboratorio alterados, carece de mejoría clínica y/ o presenta compromiso cardiaco moderado o severo, la valoración deberá repetirse a las 48 – 72hs, y luego según criterio médico y evolución.

Ante dilatación coronaria o alteración cardíaca inicial, repetir ecocardiograma hasta que el tamaño de las mismas se normalice o estabilice, con seguimiento posterior.

Considerar TAC cardíaca en pacientes con sospecha de aneurisma coronario distal que no pueda evaluarse con ecocardiograma y AngioTAC coronaria si presenta aneurismas gigantes.

## **7 - CRITERIOS DE ALTA**

- Afebril por 24 hs
- Función cardíaca estable
- Parámetros inflamatorios en descenso (PCR, ferritina, dímero D, troponina)

AL ALTA:

- AAS 5 mg/kg/día por 4 – 6 semanas
- Esquema de corticoides en descenso progresivo para suspender en 2 – 3 semanas
- Heparina profilaxis si corresponde
- Turnos

➤ Laboratorio

- Inmunología
- Cardiología
- Hematología

## **8 - SEGUIMIENTO**

Deberá restringirse la actividad física por 2 semanas en ausencia de compromiso cardíaco (función sistólica ventricular normal, niveles de troponinas normales), y por al menos 3 a 6 meses y según criterio del especialista, si existe evidencia de alteración cardiológica.

Si el paciente presentó ecocardiograma inicial normal, deberá repetirse entre los 7-15 días y a las 4-6 semanas del debut.

Los pacientes con anomalías cardíacas en la fase aguda de la enfermedad, requieren controles más frecuentes y se recomienda el seguimiento con ecocardiograma Doppler color hasta los 9-12 meses post evento, incluso en los casos en que el mismo se haya normalizado.

### Seguimiento a los 7 a 15 días:

*Control de laboratorio:* hemograma, VSG, PCR, función renal, enzimas hepáticas, coagulograma, fibrinógeno, Dímero D, Ferritina, LDH.

*ECG-Ecocardiograma Doppler Color:* si no hay disfunción ventricular ó dilatación coronaria, considerar suspender anticoagulación en los casos que haya sido indicada y continuar con AAS.

### Seguimiento a las 4 a 6 semanas:

*ECG-Ecocardiograma Doppler Color:* si es normal considerar suspender AAS. Si es anormal, con disfunción ventricular persistente ó dilatación coronaria, considerar continuar con AAS.

### Seguimiento a los 4 a 6 meses (sólo en aquellos que presentaron compromiso cardíaco inicial o persistente):

*ECG-Ecocardiograma Doppler Color:* considerar monitoreo Holter si hay BAV de primer grado o arritmia. Si normalizó ecocardiograma considerar suspender AAS, no suspender si persiste disfunción ventricular ó dilatación coronaria.

*Prueba de esfuerzo cardíaco:* para pacientes con historia de disfunción ventricular.

*Resonancia cardíaca:* Considerar en pacientes con disfunción ventricular izquierda transitoria o persistente (FE <50%).

Seguimiento a los 9 a 12 meses:

*ECG-Ecocardiograma Doppler Color:* considerar monitoreo Holter si hay BAV de primer grado o arritmia. Si persiste disfunción ventricular o dilatación coronaria considerar continuar con AAS.

**9 - BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Radia, N. Williams, P. Agrawal et al., Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation, Paediatric Respiratory Reviews, <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
- 2) Ahmed, M et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *E Clinical Medicine* 26 (2020) 100527, <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>
- 3) Rowley, A. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature Reviews Immunology* volume 20, pages453–454(2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5>
- 4) Sperotto, F. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr.* 2020 Aug 15 : 1–16. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6
- 5) L.R. Feldstein, L. R. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;383: 334-46.DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
- 6) Henderson, L. A. 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 y Version 2, *Arthritis & Rheumatology* Vol. 0, No. 0, Month 2020, pp 1–15.
- 7) Henderson, L. A. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2, *Arthritis & Rheumatology* Vol. 0, No. 0, Month 2020, pp 1–15.

- 8) Nakra, N. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children(MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children* 2020, 7, 69; doi:10.3390/children7070069
  
- 9) Harwood, R. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. [www.thelancet.com/child-adolescent](http://www.thelancet.com/child-adolescent) Published online September 18, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30304-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30304-7)
  
- 10) [www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-...](http://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-...) 10/21
  
- 11) Consenso Nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-COV-2. Asociación española de Pediatría (Julio 2020).