

Recomendaciones para el manejo del “Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Temporalmente asociado al SARS-CoV-2” (PIMS)

Documento interdisciplinario: Servicios de Reumatología, Infectología, Terapia Intensiva, Cardiología y Hematología

12 de Noviembre de 2020



Las recomendaciones de este documento están en continua revisión. Las mismas pueden variar según evolucione nuestro conocimiento acerca de la enfermedad y la situación epidemiológica

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	Pag 3
2. DEFINICIÓN	Pag 4
3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	Pag 5
4. DIAGNÓSTICO.....	Pag 6
a. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS VINCULADAS A SARSCoV2:.....	Pag 6
b. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS NO VINCULADAS A SARS-Co2.....	Pag 6
c. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS VINCULADAS A FUNCIÓN CARDÍACA.....	Pag 7
d. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE IMAGEN.....	Pag 8
5. MANEJO HOSPITALARIO, ATENCIÓN INICIAL.....	Pag 9
6. TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR	Pag 12
7. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE Y ANTICOAGULANTE.....	Pag 14
8. SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO.....	Pag 17
9. CRITERIOS DE ALTA.....	Pag 17
10. ANEXO 1.....	Pag 18
11. BIBLIOGRAFÍA.....	Pag 19

1. INTRODUCCIÓN

A principios de mayo de 2020, tras la llegada del brote a países occidentales, se comenzó a describir que algunos niños podrían desarrollar un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable. El síndrome muestra rasgos clínicos y analíticos similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki (EK), el síndrome de shock tóxico (SST) o síndromes de activación macrofágica (SAM).

Se han propuesto como nomenclaturas “Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Temporalmente asociado al SARS-CoV-2” (PIMS) y Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños asociado al SARS-CoV-2 (MISC-C, MIS-C). En este consenso se utilizará la denominación “Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Temporalmente asociado al SARS-CoV-2” (PIMS)

Actualmente, el PIMS es infrecuente, solapado con otras entidades, que requiere una alta sospecha clínica para identificarlo oportunamente. Como la sepsis, presenta una respuesta inmune inadecuada a una infección que genera fallas en distintos sistemas y representa una importante amenaza a la vida. En ambas situaciones, es esencial un alto nivel de sospecha diagnóstica y su manejo podría requerir intervenciones de sostén vital avanzadas rápidas y oportunas en el contexto adecuado.

El pronóstico actual del PIMS es bueno, con reportes de baja mortalidad, aunque su reconocimiento tardío podría empeorar los resultados

La enfermedad por SARS-CoV-2 y por extensión el PIMS son condiciones a menudo complejas y multiorgánicas. Tal como ha ocurrido en la población adulta, los pacientes pediátricos se beneficiarán de un abordaje multidisciplinario y coordinado por parte de pediatras de diferentes subespecialidades. Este documento se aborda desde un enfoque multidisciplinario, con la colaboración de varios especialistas pediátricos y se basa en la mejor evidencia disponible en el momento de su redacción.

Las recomendaciones provistas en este documento no reemplazan la importancia del juicio clínico del especialista enfocado en las circunstancias únicas de cada paciente individual

2. DEFINICIÓN

La definición de caso difiere ligeramente entre distintos organismos sanitarios. Estas definiciones son susceptibles de ser modificadas en relación con un mayor conocimiento de esta enfermedad.

El Ministerio de Salud de la Nación argentino, a partir del 10 de Julio del 2020, incluyó en la definición de caso sospechoso de COVID-19 al Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Temporalmente asociado al SARS-CoV-2” (PIMS) con los siguientes criterios según la definición adaptada de la OMS:

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO POST- COVID19 EN PEDIATRÍA	
Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre mayor a 3 días: Y dos de los siguientes:	
a) Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies).	
b) Hipotensión o shock.	
c) Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de Troponina / NT-proBNP).	
d) Evidencia de coagulopatía (elevación de PT, PTT, Dímero-D)	
e) Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)	
Y	
Marcadores elevados de inflamación, como eritrosedimentación, proteína C reactiva o procalcitonina	
Y	
Ninguna otra causa evidente de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócicos o estreptocócicos)	
Y	
Evidencia de COVID-19 (PCR o test de antígeno o serología positiva) o contacto con paciente confirmado con COVID-19 dentro de las cuatro semanas previas al inicio de los síntomas	

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se debe considerar esta nueva enfermedad en áreas con alta incidencia actual o reciente de transmisión por SARS-CoV-2. La presencia de fiebre y afectación de dos o más órganos debe suponer una alerta para el clínico. Este síndrome tiene expresividad variable. En relación con la EK, muestra semejanza con sus diversos espectros clínicos (EK clásico o completa, EK incompleta, EK con shock-KDSS).

Se presenta entre 1 y 6 semanas (media de 2-4 semanas) después de la infección, por lo que no está claro si es una complicación postinfecciosa o una complicación primaria de la infección por SARS-Cov-2.

Se describen casos en todas las edades pediátricas y todas las etnias, a pesar de informes iniciales de mayor incidencia en afrodescendientes e hispanos. La mayoría señala un predominio entre los 6 y los 12 años.

Las siguientes características son de especial interés en la **sospecha de PIMS**: paciente con criterios de EK completa o incompleta de cualquier edad, presencia de síntomas gastrointestinales (vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea), reactantes de fase aguda elevados, linfopenia, anemia, plaquetopenia, shock, hipotensión y disfunción miocárdica.

DATOS CLÍNICOS OBSERVADOS CON MAYOR FRECUENCIA:
Fiebre casi 100% de los casos; fiebre > 3 días (una fiebre de corta evolución no lo descarta).
Síntomas digestivos (> 50%): dolor abdominal, vómitos, diarrea
Exantema (eritrodermia escarlatiniforme, eritema multiforme, livedo reticularis), conjuntivitis no exudativa, alteraciones mucosas, edemas periféricos (>2/3 de los pacientes)
Shock, taquicardia, hipotensión, hipoperfusión (50%)
Cefalea, meningismo, confusión (10-20%)
Síntomas respiratorios: tos, disnea (10-20%)

Se han reportado 3 subfenotipos:

- Pacientes que se presentan como un estado inflamatorio febril asociado al COVID.19: con fiebre persistente. Síntomas leves y marcadores inflamatorios elevados sin signos de compromiso sistémico
- Pacientes con síntomas como Kawasaki (completo o incompleto), sin shock
- Pacientes con shock vasodilatador refractario/ shock cardiogénico, estado hiperinflamatorio, compromiso multisistémico

4. MANEJO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS: DIAGNÓSTICO

Estudios a solicitar:

A) Pruebas complementarias vinculadas a SARS-CoV-2: PCR y serología

B) Pruebas complementarias no vinculadas a SARS-CoV-2: Hemograma completo, VSG, PCR, procalcitonina, albúmina, ferritina, Dímero-D, Troponina, pro-BNP, CPK, LDH, pruebas de coagulación, función hepática, función renal, fibrinógeno, lactato y gasometría. Hemocultivo. Otros cultivos (ej. Coprocultivo, urocultivo en caso de ser necesarios). Viroológico (panel respiratorio)

C) Pruebas complementarias vinculadas a función cardíaca: ECG -Ecocardiograma

D) Pruebas complementarias de imagen: Rx Tórax, ecografía abdominal (según clínica)

A) Pruebas complementarias vinculadas a SARS-CoV-2

La mayoría de los pacientes con cuadro clínico compatible presentan positividad para algún tipo de prueba diagnóstica de infección aguda o pasada por SARS-CoV-2. Las pruebas diagnósticas más utilizadas son la *reverse-transcriptasa* PCR (**RT-PCR**) y la **serología**.

En todo paciente con sospecha de PIMS se recomienda realizar una toma de muestra respiratoria para realización de **RT-PCR de SARS-CoV-2**.

Se recomienda realizar una prueba de **serología** mediante técnica automatizada en pacientes con RT-PCR negativa. El rendimiento será superior una vez pasados un mínimo de diez días desde el primer signo o síntoma. En el caso de RT-PCR negativa con serología negativa y alta sospecha clínica se recomienda repetir serología a las 3-4 semanas del ingreso hospitalario. Se ha descrito que un 26-55% de los pacientes con PIMS tienen RTPCR positiva y hasta un 90% serología IgG positiva.

B) Pruebas complementarias no vinculadas a SARS-CoV-2

En la Tabla 1 se muestran las pruebas complementarias recomendadas en pacientes con sospecha de PIMS. A su vez, se describen las alteraciones más habituales de acuerdo con las series de pacientes pediátricos publicadas hasta la fecha

Tabla 1. Pruebas complementarias recomendadas y alteraciones más habituales

PRUEBA	ALTERACIÓN
Hemograma	-Leucocitosis (habitualmente < 20.000/mm ³) con linfopenia. - Anemia variable. - Trombopenia leve (normalmente > 50.000/mm ³).
Ionograma	- Hiponatremia
Bioquímica hepática y albúmina	- Aumento de transaminasas. - Hipoalbuminemia
Bioquímica cardíaca	- Aumento de BNP (>35 pg/ml) o NT-proBNP (>125 pg/mL) y Troponina T ultrasensible (0.011>ng/ml)
Gasometría	Acidosis metabólica/respiratoria, según estado clínico.
Marcadores inflamatorios	- Elevación de PCR (>100 mg/L), PCT (>0.5 mcg/mL), IL-6 (>8.5 pg/mL) y ferritina (>200 ng/mL).
Estudio de coagulación	- Aumento de fibrinógeno (> 400 mg/dL) - Aumento significativo del dímero-D (>1000 ng/mL) - TP/TPPA alterados.

*Valores orientativos, considerar los de referencia para cada centro hospitalario.

C) Pruebas complementarias vinculadas a función cardíaca

Ecocardiograma:

Se recomienda en:

- **Pacientes que cumplan los criterios de PIMS**
- **Pacientes que no cumplan todos los criterios de PIMS, pero tienen shock, enzimas cardíacas aumentadas y de acuerdo a la evolución (si presenta deterioro clínico o de enzimas durante el transcurso de la internación)**
- **Pacientes con características clínica de enfermedad de Kawasaki (completo o incompleto)**

En las formas más graves se ha descrito disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) con fracción de eyección menor del 55%, disfunción del ventrículo derecho, insuficiencia mitral, derrame pericárdico, dilatación o aneurismas de las arterias coronarias (AC), trombosis intracardíacos y/o trombosis arteria pulmonar

Electrocardiograma

El electrocardiograma generalmente es inespecífico. Puede mostrar alteraciones sugestivas de afectación miocárdica como voltajes bajos, anomalías del segmento ST y onda T y/o intervalo QTc prolongado. Se han descrito diversos grados de bloqueo auriculoventricular, arritmias supraventriculares y ventriculares.

Marcadores de daño miocárdico

En las series publicadas, un porcentaje elevado de estos pacientes presenta elevación de troponina I o T (55-68%) y BNP/NT-proBNP (83-100%), con cifras significativamente mayores en aquellos que desarrollan shock.

D) Pruebas complementarias de imagen

La afectación respiratoria no es un hallazgo de los más destacados en el PIMS, aunque puede presentarse hasta en la mitad o más de los casos como foco de la infección o alterarse por la afectación cardíaca, sobrecarga de volumen o aumento de permeabilidad vascular.

- **Radiografía de tórax:** se han descrito imágenes de neumonía con infiltrados, condensaciones parcheadas, en vidrio esmerilado o patrón intersticial, atelectasias o derrame pleural. También puede presentar cardiomegalia, redistribución vascular o edema agudo de pulmón.
- **Tomografía computarizada (TC) torácica:** no se recomienda de rutina, excepto en Neumonía complicada, mala evolución o en paciente inmunocomprometido.
- **Ecografía o TC abdominal:** si existe clínica abdominal sugestiva de abdomen agudo, para detectar complicaciones y la necesidad de cirugía (ej. apendicitis). En el PIMS está descrita la presencia de ileocolitis.

Diagnósticos diferenciales:

- Sepsis de causa bacteriana
- Síndrome de shock tóxico estreptocócico o estafilocócico
- Otras infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, sarampión en población no inmunizada).
- Abdomen agudo simulando peritonitis/apendicitis.
- Miocarditis por otros microorganismos
- Enfermedad de Kawasaki no relacionada con SARS-CoV-2.
- Reacción de hipersensibilidad a fármacos (Síndrome de Stevens Johnson)
- Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica y otras enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes).
- Síndrome de activación macrofágica

5. MANEJO HOSPITALARIO, ATENCIÓN INICIAL

Se evaluará todo paciente con sospecha de PIMS según estado clínico y resultados de laboratorio. En caso de internación en nuestra institución deberá ser ingresado en **ÁREA COVID** (SIP 500) para valoración y tratamiento.

Manejo en UCI/UTI pediátrica

VER ANEXO 1. Algoritmo de Atención inicial.

Criterios de ingreso

1. **Inestabilidad hemodinámica con requerimientos de expansión del volumen intravascular o soporte vasoactivo o signos de hipoperfusión clínicos o gasométricos (acidosis metabólica, hiperlactacidemia).**
2. **Afectación miocárdica comprobada por ecocardiografía.**
3. **Alteración del estado de conciencia sin mejoría a pesar de tratamiento optimizado.**
4. **Requerimiento de soporte respiratorio superior a oxigenoterapia por cánula nasal. El uso de asistencia con alto flujo en cánulas nasales (OAF) se debe internar en UTI dado el rápido empeoramiento que pueden presentar estos pacientes.**
5. **Signos de disfunción de dos o más órganos que no responde al tratamiento.**

Terapia con antibióticos:

A pesar de ser una entidad viral, en la práctica, resulta muy difícil distinguir el PIMS del Shock séptico o el Síndrome de Shock Tóxico. Se sugiere utilizar empíricamente antibióticos para cubrir todos los patógenos probables según foco clínico hasta resultados de cultivos. Estos deben ser administrados lo antes posible, idealmente, dentro de la primera hora.

Soporte respiratorio:

Si bien la indicación de soporte respiratorio es debido a la repercusión cardíaca y/o hemodinámica existente y se aplica con el objetivo de disminuir el consumo de O₂ y el trabajo cardíaco, se ha descrito hasta un 70% de afectación respiratoria, aunque quizás de etiología cardiogénica y no pulmonar primaria.

- **Oxigenoterapia convencional:** entre los dispositivos a utilizar se recomiendan los de bajo flujo, más precisamente cánulas nasales cubiertas con barbijo quirúrgico.
- **Oxigenoterapia de alto flujo (OAF):** se considerará si la oxigenoterapia convencional no fuera suficiente, en casos de hipoxemia sin hipercapnia y en ausencia de dificultad

respiratoria grave. Se titulará a un flujo de hasta 2 litros / kg según protocolo habitual del hospital.

- **Ventilación no invasiva (VNI):** se recomienda el uso de aparatos de doble rama con filtros antimicrobianos de alta eficiencia en la rama espiratoria, seleccionando interfaces tipo máscara buco-nasal, facial total o Helmet como primera alternativa. Se recomienda además utilizar codos sin válvula anti-asfixia, filtro de alta eficiencia microbiológica en el punto de la fuga controlada o, en su defecto, anterior al mismo. Se programará el respirador según condición clínica, aunque como lineamientos generales se reporta utilización de PEEP altas y presiones de soporte bajas.
- **Asistencia ventilatoria invasiva:** además de las indicaciones estrictamente respiratorias, se valorará intubación precoz si existe deterioro del estado de conciencia o shock refractario a fluidos o resistente a catecolaminas.
Entre las estrategias ventilatorias a adoptar tener en cuenta los parámetros de protección pulmonar protectiva enunciados en las guías de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) del grupo PALICC.
Si el paciente efectivamente evoluciona a un SDRA moderado o severo, se deberán seguir con las recomendaciones de ventilación protectiva y considerar la estrategia de hipercapnia permisiva, uso de decúbito prono, ventilación de alta frecuencia y bloqueo neuromuscular si fuera necesario. EL óxido nítrico (NO) se reserva para situaciones de hipoxemia refractaria, especialmente si está asociada a hipertensión pulmonar (si no hay respuesta, retirarlo).
- **Fisioterapia respiratoria:** no se recomienda de rutina.

Soporte hemodinámico

La inestabilidad hemodinámica se encontrará habitualmente relacionada con shock vasopléjico y/o disfunción cardíaca.

Ante la sospecha de PIMS se indicará ecocardiografía en forma precoz y periódica con el objetivo de monitorear la función miocárdica por la posibilidad de disfunción cardíaca secundaria a hipertensión pulmonar (relacionada con el SDRA, con la ventilación mecánica invasiva o con tromboembolismo pulmonar), por miocarditis y la probabilidad de aneurismas de las coronarias. Además, la misma permite evaluar la hipovolemia y guiar la fluidoterapia de manera más precisa, evitando la sobrecarga de fluidos con los efectos perniciosos que la misma implica en pacientes con SRIS y/o disfunción miocárdica.

Además del monitoreo básico de la microcirculación, en los casos graves, se realizará monitoreo de TA invasiva, saturación venosa central y dosaje de ácido láctico en forma periódica. La monitorización no invasiva de la saturación regional de oxígeno (NIRS) puede ser útil.

- **Fluidoterapia:** el tipo de solución de elección son los cristaloides especialmente Ringer lactato. Si presenta hipotensión arterial o signos de hipoperfusión, (con o sin taquicardia), se realizará expansión con volúmenes habituales. Se considerará shock refractario a líquidos si la hipotensión persiste tras dos expansiones de volumen (hasta 40 ml/kg o hasta 60 ml/kg) en la primera hora, con especial precaución con la sobrecarga hídrica si tiene disfunción cardíaca.

- **Soporte vasoactivo:** la infusión de drogas vasoactivas se podrá realizar de emergencia por vía periférica (en forma diluida) o intraóseo, siendo de preferencia la administración por catéter venoso central (CVC) si la colocación del mismo no retrasa el tratamiento.

El patrón hemodinámico más frecuente en el PIMS es el shock caliente; sin embargo, en algunos, predomina la disfunción contráctil. Por este motivo, la droga a seleccionar dependerá del tipo de shock, considerando inicialmente adrenalina en patrón de shock frío o noradrenalina en patrón de shock vasopléjico.

En relación al uso de corticoides, se considerarán los mismos (si no se han indicado previamente) en casos de shock refractario a catecolaminas, y previo a la administración de vasopresina tal como se recomienda en las Guías Sobreviviendo a la Sepsis 2020.

Si aparecen arritmias, tratarlas de forma inmediata según el tipo y el deterioro clínico que producen (valorar amiodarona o cardioversión en casos graves).

6. TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

Se describen a continuación los fármacos que en base a la evidencia y experiencia clínica disponible se recomiendan de forma generalizada para el tratamiento de esta nueva enfermedad. El tratamiento inmunomodulador se debe usar de forma escalonada, constituyendo la primera línea el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y/o corticoides. En casos graves o sin respuesta, se recomienda combinarlos.

Inmunoglobulina intravenosa

La indicación de **gammaglobulina endovenosa (GGEV)** en niños con PIMS asociado a COVID-19 se justifica como tratamiento de eficacia probada en KD, y aún sin cuadro sugestivo de KD como inmunomodulador. En la mayoría de las series pediátricas de PIMS publicadas se utilizó GGEV en mayor o menor medida (50-100%), con o sin criterios para KD.

Se propone el uso de IGIV en dosis de 2 g/kg, sobre todo en aquellos casos que cumplen criterios de EK o de síndrome de shock tóxico. Se deberá administrar en una sola dosis, **SIN DILUIR** durante 12 hs, con control estricto de la tensión arterial y dentro de lo posible con previa valoración ecocardiográfica.

En caso de inestabilidad hemodinámica se podrá administrar 1 g/kg/día durante dos días. Se consideraría la administración de una segunda dosis a las 36 horas de la finalización de la primera ante la persistencia de fiebre.

Corticoides sistémicos

Se propone la administración de corticoides intravenosos, tanto como primer escalón, como para aquellos pacientes que no respondan a una primera dosis de IGIV. Se debe considerar su uso precoz ante factores de riesgo para la presencia de aneurismas coronarios o criterios analíticos compatibles con SAM (Síndrome de Activación Macrofágica)

Se proponen tres opciones de administración:

- **Formas leves-moderadas:** metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días y suspender. En aquellos casos que requieren de un tratamiento de 6 o más días o bien persiste clínica o biomarcadores de inflamación elevados, se realizará reducción progresiva en 2-3 semanas.
- **Formas graves** (shock, especialmente si requieren altas dosis de inotrópicos/vasopresores): pulsos de metilprednisolona intravenosa 30 mg/kg/día durante 3 días (máximo 1 gramo/día). Se continuará en caso de buena respuesta con prednisona oral a 1-2 mg/kg/día, con disminución progresiva hasta normalización de los parámetros inflamatorios.
- **Formas Kawasaki-like:** asociar corticoides conjuntamente con las IGIV en los pacientes de alto riesgo de resistencia a IGIV (varón, menor de 12 meses, PCR mayor de 100 mg/L, plaquetas menores de 300.000/mm³, ALT mayor de 100UI/L, neutrofilia superior al 80%, Sodio menor de 133 mmol/L)

Fármacos inmunosupresores selectivos (biológicos)

En caso de falta de respuesta a IGIV y corticoides, se ha propuesto el tratamiento con fármacos inmunosupresores selectivos (biológicos). Es importante que en los equipos que tratan estos pacientes se incluyan especialistas pediátricos con experiencia en la utilización de estos fármacos.

a) Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico contra interleucina 6 (IL-6) tanto soluble como unido a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm).

Dada la experiencia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, diversos autores han hipotetizado los posibles efectos beneficiosos del bloqueo del receptor de IL-6 en pacientes con coronavirus SARS-CoV-2 con un inicio agudo de síndrome de liberación de citocinas.

Dosis pediátrica: En investigación; planteado como tratamiento en pacientes graves. No hay datos en <2 años.

- <30 kg: 12 mg/kg/IV (diluir hasta 50 ml con SF y administrar en 1 hora)
- ≥30 kg: 8 mg/kg/IV (diluir hasta 100 ml con SF y administrar en 1 hora)

Dosis máxima: 800 mg

Se empleará una dosis única. Excepcionalmente, y en tanto existe una evidencia como la que se está generando en adultos, si hay una respuesta favorable, se puede valorar una segunda infusión a las 12 horas de la primera infusión.

b) Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal no humanizado específico anti-TNF

Se ha propuesto como una alternativa al tratamiento en los pacientes con EK resistente a IGIV, sin embargo, en los ensayos clínicos, aunque aceleró la mejoría clínico-analítica, no modificó el pronóstico a nivel coronario a largo plazo. La experiencia en SIM-PedS es limitada

7. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE Y ANTICOAGULANTE

Con frecuencia los pacientes adultos e infección grave SARS-Co-2, especialmente los que padecen síndrome hiperinflamatorio, presentan estados de hipercoagulabilidad y CID, favoreciendo el desarrollo de complicaciones tromboticas tanto venosas como arteriales (hasta en el 30% de los pacientes hospitalizados y hasta en el 69% de los que ingresan en UCI). En estos pacientes se ha descrito un incremento significativo en la tasa de ICTUS, TEP o trombosis arteriales o venosas, relacionadas o no con catéter. Además, en algunas necropsias y estudios con TC de perfusión pulmonar, también se ha observado la presencia de afectación trombotica del pequeño vaso a nivel pulmonar, pudiendo explicar algunos cuadros de hipoxemia refractaria y cor pulmonale.

Por el contrario, hay pocos casos pediátricos descritos con COVID-19 que hayan desarrollado complicaciones tromboembólicas, por lo que parece que el riesgo en niños es menor que el observado en adultos. En base a ello se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en caso de pacientes con factores de riesgo de trombosis.

En agosto del 2020 se ha publicado una guía de recomendaciones para anticoagular y antiagregar a pacientes pediátricos COVID. Estas guías establecen niveles de recomendaciones y están basadas en un consenso entre hematólogos y terapeutas pediátricos de nivel internacional con experiencia en hemostasia y manejo de pacientes críticos.

En base a estas guías y teniendo en cuenta además las recomendaciones del grupo español, publicadas el 20 de octubre del 2020 y las recomendaciones del grupo latinoamericano de especialistas en terapia intensiva pediátrica (publicadas por el Archivo Argentino de Pediatría en julio del 2020), se establecen las siguientes pautas en este documento para el manejo de anticoagulación y antiagregación.

Pautas para manejo de anticoagulación y antiagregación en pacientes pediátricos COVID:

- 1) La tromboprofilaxis debe ser individualizada teniendo en cuenta la clínica y factores de riesgo para enfermedad tromboembólica del paciente.
- 2) Tromboprofilaxis con anticoagulantes, en combinación con tromboprofilaxis mecánica con dispositivos de compresión secuencial, cuando sea factible, se debe realizar en niños hospitalizados con enfermedad relacionada con COVID-19 (incluido PIMS) que tengan factores de riesgo superpuestos para TEV asociadas a la hospitalización (ver Tabla 2) o niveles elevados en plasma de dímero D (≥ 5 veces el límite superior de los valores normales), en ausencia de contraindicaciones.
- 3) La HBPM (heparina de bajo peso molecular) en dosis profiláctica por vía subcutánea dos veces al día, con el objetivo de lograr un nivel de actividad anti-Xa de 0.2- <0.5 U / mL, (Tabla 3) 4 horas después de la aplicación en niños hospitalizados con enfermedades relacionadas con COVID-19 (incluido PIMS) que estén clínicamente estables. Si los pacientes presentan insuficiencia renal grave, se sugerirá bajas dosis de heparina no fraccionada por infusión intravenosa continua, 10 a 12 UI / kg / h dirigida a una actividad anti-Xa de 0,1 a <0,35 U / ml), o dosis bajas de HBPM 0,25U/ Kg cada 12 hs.
- 4) La trombocitopenia marcada (recuento de plaquetas <20.000-50.000mm³ / uL), la hipofibrinogenemia (p. fibrinógeno <100 mg / dl), la hemorragia mayor (definida por la

- ISTH), y la administración concomitante de aspirina en dosis $> 5 \text{ mg / kg / día}$ probablemente confieren un aumento riesgo de hemorragia en asociación con terapia anticoagulante profiláctica. Sin embargo, en ausencia de otros factores de riesgo de hemorragia, el uso de tromboprofilaxis no se cree que confiere un alto riesgo de hemorragia clínicamente significativa en pacientes con PIMS cuando reciben aspirina a $\leq 5 \text{ mg / kg / día}$ por la presencia de anomalías cardíacas o características de la enfermedad similar a Kawasaki.
- 5) La tromboprofilaxis anticoagulante después del alta hospitalaria se considerará en niños con enfermedades relacionadas con COVID-19 (incluido PIMS) que mantengan niveles marcadamente elevados de dímero D y factores de riesgo clínicos superpuestos para TEV. La duración de la anticoagulación será planificada por un mínimo de 30 días o según resolución más rápida del factor de riesgo clínico, usando HBPM en dosis profilácticas por vía subcutánea dos veces al día (como se indicó anteriormente) o HBPM 1mg/kg/día una vez por día, en la ausencia de contraindicaciones o un mayor riesgo de hemorragia.
 - 6) La tromboprofilaxis anticoagulante no se prescribe de forma rutinaria en niños hospitalizados con infección asintomática por SARS-CoV-2, si no presentan factores de riesgo asociados (por ej catéter venoso central, etc), ni en pacientes asintomáticos ambulatorios en ausencia de catéteres venosos centrales permanentes, ya que el beneficio de la prevención de la TEV probablemente se ve superada por el riesgo de hemorragia clínicamente relevante [opinión de expertos, con un fuerte consenso, 89%).
 - 7) El tratamiento anticoagulante con mayores dosis de HBPM para obtener un anti Xa de 0,5 a 1 u/ml 4 horas después de ser administradas debería ser reservadas a pacientes con trombosis o sospecha de TVP.
 - 8) En niños críticos que además presenten un estado hiperinflamatorio o hipercoagulante grave, que se sostenga en el tiempo se puede valorar aumentar las dosis profilácticas o pasar a dosis tratamiento

Tratamiento con ácido acetil salicílico:

Indicación antiinflamatoria: se utilizará en aquellos PIMS que cumplan criterios de EK clásico o incompleto. Será indicado junto con la IGIV. Se debe iniciar tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a 50-80 mg/kg/día cada 6 horas, vía oral, hasta que el paciente esté 48 horas afebril. En ese momento se disminuirá a dosis antiagregante, 3-5 mg/kg/día en una dosis oral. Se mantendrá esta dosis hasta 6-8 semanas del inicio de la enfermedad y tras comprobar la normalización del recuento plaquetario, reactantes de fase aguda y ecocardiograma.

Indicación antiagregante: los PIMS con afectación clínica grave, presencia de aneurismas, datos clínicos o analíticos de inflamación y/o trombocitosis superior a 700.000/mm³ se valorará AAS a dosis antiagregante durante 6 semanas (confirmando ecocardiografía normal tras este periodo). Esta recomendación se realiza porque se ha descrito alteraciones coronarias también en pacientes sin características de EK o EK-like.

Tabla 2. Factores de riesgo de TEV en niños hospitalizados

- Catéter venoso central
- Ventilación mecánica
- Estadía prolongada anticipada > 3 días
- Inmovilidad total
- Obesidad (es decir, IMC > percentil 95)
- Malignidad activa, síndrome nefrótico, exacerbación de la fibrosis quística, anemia de células falciformes, crisis vaso-oclusiva o brote de enfermedad inflamatoria subyacente (por ej., lupus, juvenil, artritis idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal)
- Enfermedad cardíaca congénita o adquirida con estasis venosa o retorno venoso alterado, disfunción severa del VI, FE < 30%.
- Historia previa de TEV
- Antecedentes familiares de primer grado de TEV antes de los 40 años o TEV no provocado
- Trombofilia conocida (por ejemplo: deficiencia de proteína S, proteína C o antitrombina; factor V Leiden; factor II G20210A; anticuerpos antifosfolípidos persistentes)
- Puberal, pospuberal o > 12 años
- Recibir una píldora anticonceptiva oral que tenga estrógenos
- Estado posterior a la esplenectomía por hemoglobinopatía subyacente

Tabla 3: Dosis de HBPM

- Tromboprofilaxis:

- < 2 meses: enoxaparina 0,75 mg/kg/12 sc;

- > 2 meses: enoxaparina 0,5 mg/Kg/12 h sc.

Objetivo anti-Factor Xa: 0,3-0,5 U/mL.

.....
- En niños con tromboembolismo, o sospecha de TVP, la dosis **tratamiento anticoagulante:**

- < 2 meses: enoxaparina 1,5 mg/kg/12 sc;

- > 2 meses: enoxaparina 1 mg/Kg/12 h sc.

Objetivo anti-Factor Xa: 0,5-1 U/mL. *Valorar: PCR >150 mg/L; D-dímero >1500 ng/mL; IL-6 >40 pg/mL; Ferritina >1000 ng/mL; antecedentes de eventos tromboembólicos.

8. SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO

- Pacientes con función ventricular normal y coronarias normales inicialmente: realizar ecocardiograma 1-2 semanas post-diagnóstico para reevaluar tamaño de coronarias y a las 6 semanas
- Pacientes con dilatación/aneurismas coronarios: ecocardiograma cada 2-3 días hasta que el tamaño sea estable. Luego cada 1-2 semanas por 6 semanas.
- Pacientes con disfunción ventricular o miocarditis y coronarias normales: de acuerdo a la clínica
- Seguimiento con TC para pacientes con alteraciones coronarias de acuerdo al grado de afectación de los vasos.

Hasta el momento se desconoce las secuelas a largo plazo de estos pacientes por lo que se recomienda seguir las guías de enfermedad de Kawasaki

9. CRITERIOS DE ALTA

El alta se consensuará entre los especialistas. No existen criterios estandarizados globales para dar de alta a pacientes pediátricos con PIMS.

En cualquier caso, es necesario individualizar, dado que deben ser tenidos en cuenta múltiples factores:

- 1) Afebril, al menos en las últimas 24-48 horas.
- 2) Sin necesidad de oxígeno durante 12-24 horas (aire ambiente, SpO2 mayor o igual a 90-92% y sin signos de dificultad respiratoria).
- 1) Mejoría/normalización de las pruebas de imagen (radiografía de tórax, normalización de la función cardíaca).
- 2) Mejoría analítica. Monitorizar y comprobar normalización o mejoría de linfopenia, reactantes de fase aguda, DD y biomarcadores cardíacos.
- 3) Ingesta oral adecuada.
- 4) Capacidad o posibilidad de completar el tratamiento en casa, si es necesario.

10. ANEXO 1- Algoritmo de atención inicial de PIMS

Protección adecuada frente a infección por SARS-CoV-2

- Valoración A, B, C, D, E
- Reconocer el shock / alteración de la perfusión /alteración de la conciencia / clínica de PIMS-TC
- O2 convencional con barbijo quirúrgico / mascarara con reservorio / OAF
- Vía endovenosa / intraósea

Expansión de volumen

- Infunda bolos de 10-20 ml/kg de cristaloides balanceado (límite 40 ml/kg) hasta objetivos. Interrumpir si deterioro clínico o signos de sobrecarga.
- Valoración ecocardiográfica precoz.
- Objetivos clínicos: normalizar TAM ($55 + 1.5 \times \text{edad en años}$), FC, perfusión, conciencia, diuresis, EAB con ácido láctico.
- Administrar antibioticoterapia empírica hasta descartar sepsis

Shock refractario a fluidos

Adrenalina 0.05 - 0.3 mcg/kg/min EV/IO. Si dato clínica shock caliente administrar **noradrenalina**

Valorar **intubación** endotraqueal y **acceso venoso central**

Shock refractario a catecolaminas

Intubación y canalización arterial y venosa central si no realizó antes.
Monitorización avanzada.
Considerar corticoides.

- Objetivos: 1) clínicos; 2) TAM - PVC normal para la edad; 3) SvCO₂ >70%

Shock frío con TA normal

A pesar de adrenalina hay disfunción miocárdica / SvCO₂ < 70 % con Hb > 10

Añadir milrinona si no hay respuesta considerar levosimendan.

Shock frío con TA baja

A pesar de adrenalina/ SvCO₂ < 70 con Hb > 10b SaO₂ de VCS menor a 70 %

Añadir noradrenalina para normalizar TA diastólica

Shock caliente con TA baja.

SvCO₂ > 70 % a pesar de optimizar volemia y noradrenalina Añadir vasopresina

11. BIBLIOGRAFÍA

- Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes. Arch Argent Pediatr 2020;118(6):e514-e526 / e514
- Ministerio de Salud de Argentina. Definición de caso COVID-19. Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>.
- Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). Grupo de redacción multidisciplinar conformado por la Asociación Española de Pediatría.
- Lauren A. Henderson, Scott W Canina, Kevin G Friedman, 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 and Rheumatology . Vol.72, N°11, November 2020, pp 1791-1805
- Clinical Guidances Pediatrics Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.(MIS-C)Associate with SarsCov- 2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19. American College of Rheumatology (ACR MIS-C and COVID-19 Related Hyperinflammation Task Force .July 23, 2020
- A nacional 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 Set 18,2020
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. Mayo 15 2020. Estocolmo. 2020. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/index.html>.
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, 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;39 (10239):1771-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference *. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:428-39
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric Sepsis Conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Feb; 21(2):e52-e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.PMID: 32032273.
- Journal of thrombosis and Haemostasis /volumen 18, Issue 11, Recommendations and guidelines. Consensus –based clinical recommendations and research priorities for

anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for Covi-19-related illness Neil A. Goldenberg 28 August 2020

- Juan Carlos de Carlos Vicente, María Slocker Barrio, Sylvia Belda Hofheinz, Iolanda Jordan García, Juan José Menéndez Suso, Julio Parrilla Parrilla, Joan Sánchez de Toledo, y Javier Pilar Orive. Documento de Manejo Clínico del paciente Pediátrico con Infección por SARSCov-2 en Cuidados Intensivos; 20/10/2020

- Ramcharan T, Nolan O, and cols. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. Pediatric Cardiology. doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2

- Royal College of Paediatrician and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. May 2020

- Hennon T, Penque M, Abdul-Aziz R and cols. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach (editorial). Progress in Pediatric Cardiology 57 (2020) 101232