

## Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19

### Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in children

Amauri Lázaro Noda Albelo<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4634-6563>

Berta Lidia Castro Pacheco<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8595-1379>

Lisette del Rosario López González<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0991-8629>

Gerardo Rogelio Robaina Castellanos<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0300-9871>

<sup>1</sup>Hospital Pediátrico Provincial de Matanzas “Eliseo Noel Caamaño”, Servicio de Pediatría. Matanzas, Cuba

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”, Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Ginecoobstétrico Docente Provincial de Matanzas “José Ramón López Tabrane”, Servicio de Neonatología. Matanzas, Cuba

\*Autor para la correspondencia: [amaurin.mtz@infomed.sld.cu](mailto:amaurin.mtz@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 son menos frecuentes y graves en niños que en adultos; sin embargo, recientes publicaciones sugieren la posibilidad de un cuadro clínico severo secundario a la infección por este coronavirus en pacientes pediátricos, denominado síndrome inflamatorio multisistémico. El objetivo de este trabajo es examinar los aspectos relacionados con la epidemiología, patogenia, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico en niños. Este síndrome tiene un carácter posinfeccioso y su fisiopatología probablemente resulte de una activación anormalmente organizada del sistema inmune, en un contexto genético de predisposición y activada por la peculiar biología del SARS-CoV-2. Las características clínicas de los pacientes afectados incluyen fiebre mantenida, con afectación de múltiples órganos y sistemas y resultados positivos de marcadores inflamatorios, además de cumplir con los criterios de infección reciente o concurrente por SARS-CoV-2. Para el tratamiento, además de las medidas de apoyo vital y el uso de antibióticos en la etapa inicial, se recomienda el

empleo de terapias específicas inmunomoduladoras, como la inmunoglobulina intravenosa y los esteroides, así como el ácido acetilsalicílico. El correcto abordaje de esta entidad requiere mantener un alto nivel de alerta, con una definición clara de los casos sospechosos, la participación multidisciplinaria y la implementación de una estrategia terapéutica inmediata.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; Kawasaki; síndrome inflamatorio multisistémico; shock; gammaglobulina endovenosa.

### **ABSTRACT**

The clinical manifestations of the infection by SARS-CoV-2 are less frequent and severe in children than in adults; however, recent publications suggest the possibility of a severe clinical picture called multisystem inflammatory syndrome which is caused by the infection with coronavirus in pediatric patients. The objective of this work is to examine the aspects related to the epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of the multisystem inflammatory syndrome in children. This syndrome has a post-infection nature and its physiopathology is probably the result of an abnormally organized activation of the immune system, in a genetic context of predisposition and activated by the peculiar biology of the SARs-CoV-2. The clinical characteristic of the affected patients include constant fever, affection of multiple organs and systems, and positive results of inflammatory markers, and in addition meeting the criteria of recent or concurrent infection by SARS-CoV-2. For the treatment, apart from the measures of vital support and the use of antibiotics in the initial stage, it is recommended the use of specific immunomodulatory therapies, as intravenous immunoglobulin and steroids; as well as acetylsalicylic acid. The right approach to this entity requires maintaining a high level of alerts, with a clear definition of the suspected cases, the multidisciplinary participation and the implementation of an immediate therapeutic strategy.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; Kawasaki; multisystem inflammatory syndrome; shock; endovenous gammaglobuline.

Recibido: 15/06/2020

Aceptado: 21/06/2020

## Introducción

El nuevo coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), ha provocado la enfermedad conocida como COVID-19, que se ha expandido mundialmente a partir de su brote inicial en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Este virus causa una neumonía atípica asociada a síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo respiratorio agudo, y otras complicaciones potencialmente letales, relacionadas probablemente con el incremento descontrolado de la liberación de citocinas al torrente sanguíneo.<sup>(1,2)</sup>

La infección por SARS-CoV-2, generalmente, provoca en niños una enfermedad no grave de evolución mucho más benigna que en el adulto.<sup>(3,4)</sup> Sin embargo, recientemente, una serie de publicaciones provenientes de diferentes áreas geográficas que incluyen a Reino Unido, Francia, Italia, y EE. UU., comunican pacientes pediátricos con sintomatología severa en muchos aspectos. La sintomatología presentada se solapa con la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock tóxico y el síndrome de liberación de citocinas, con la peculiaridad que esta sintomatología clínica se asocia a evidencias de laboratorio, que justifican pensar en infección presente o pasada por SARS-CoV-2.<sup>(5,6,7,8)</sup> El síndrome descrito ha recibido, entre otras, la denominación de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID 19 (SIMS-C).<sup>(5,6,7,8)</sup>

El objetivo de este trabajo es examinar los aspectos relacionados con la epidemiología, patogenia, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de SIMS-C.

## Epidemiología

La definición de SIMS-C aún no está muy bien precisada, y su incidencia es desconocida. La primera información acerca del síndrome data de abril de 2020 en Reino Unido y posteriormente aparecieron publicaciones en otros países europeos y EE. UU.<sup>(5,6,7,8)</sup> Basado en los resultados de las investigaciones realizadas, se conoce que el SIMS-C puede ocurrir entre 3 y 5 semanas posterior a la infección por SARS-CoV-2. En los países donde se ha notificado SIMS-C, el pico de incidencia de infección aguda por SARS-CoV-2, precede a la aparición del síndrome en 3 a 4 semanas, lo que puede estar justificado por la posible naturaleza de complicación posinfecciosa por SARS-CoV-2 del SIMS-C.<sup>(5,6,7,8,9)</sup>

Un gran número de los pacientes descritos reúnen criterios diagnósticos para la enfermedad de Kawasaki completa o incompleta,<sup>(10)</sup> pero el patrón epidemiológico del SIMS-C difiere de

la clásica enfermedad de Kawasaki en varios aspectos, entre los que se incluyen una mayor incidencia en afrodescendientes, hispanos, niños mayores y adolescentes, con rango de edad de 1-17 años y una media de 9-11 años.<sup>(5,6,7,8)</sup> En la enfermedad de Kawasaki clásica los niños asiáticos o descendientes de asiáticos son más afectados y fundamentalmente los menores de 5 años.<sup>(11)</sup> Resulta interesante que el SIMS-C no ha sido detectado en Asia, los casos de SIMS-C tienen síntomas en común con cuadros severos complicados de la enfermedad de Kawasaki, como el síndrome de activación de macrófago y el síndrome de shock en la enfermedad de Kawasaki (SSEK), y esta forma de presentación es más común en occidente que en Asia.<sup>(12)</sup>

La epidemiología del SIMS-C también difiere de la COVID-19 aguda. El primero ocurre, según las series publicadas, en niños aparentemente sanos; a diferencia de la enfermedad aguda severa por SARS-CoV-2, que ocurre fundamentalmente en niños con procesos mórbidos asociados y en menores de 1 año.<sup>(13)</sup>

## **Patogenia**

El SIMS-C probablemente resulte de una respuesta inmune anormalmente organizada contra el virus, en un contexto genético particular. Las manifestaciones sistémicas que caracterizan el SIMS-C dependen de la perturbación inmune desencadenada. Los casos más severos del síndrome clínico y humoralmente asemejan el SSEK.<sup>(14)</sup>

Los eventos que conducen a una activación aberrada del sistema inmune por el SARS-CoV-2 no están esclarecidos. Los factores implicados pudieran incluir polimorfismos génicos en genes de inmunorespuesta, cuya función está relacionada con el desencadenamiento y control de la respuesta inmune, la formación de complejos antígeno-anticuerpos, el daño mediado por anticuerpos no neutralizantes potenciadores de daño, la activación de metaloproteasas, y la activación del sistema del complemento. Además, pudieran estar implicados mecanismos empleados por el SARS-CoV-2 para evadir y subvertir el sistema inmune, además de posibles estructuras virales con características de superantígenos, capaces de estimular extensamente el sistema inmune.<sup>(15)</sup> Estos factores pueden conducir a eventos fisiopatológicos similares a los propuestos en la enfermedad de Kawasaki,<sup>(16,17)</sup> en particular, para las formas graves de esta entidad, como el SSEK, que se asocia con marcadores inflamatorios más severos y mayor riesgo de aneurisma de la arteria coronaria,

regurgitación mitral y depresión miocárdica,<sup>(18)</sup> lo que justifica el solapamiento clínico/humoral de ambas entidades.

En la mayoría de los casos descritos de SIMS-C, los resultados de la reacción de la reverso transcriptasa y de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rRT-PCR), para SARS-CoV-2 resultan negativos, pero los estudios serológicos son positivos para este virus, observación que, sumada a los hallazgos epidemiológicos ya descritos, inducen a sospechar la naturaleza posinfecciosa del SIMS-C.<sup>(5,6,7,8)</sup>

Los complejos mecanismos implicados en el SIMS-C, aunque aun parcialmente comprendidos, se sospecha que pueden conducir a una peculiar activación descontrolada del sistema inmune innato y adaptativo que conduce a la activación de la cascada del complemento a través de inmunocomplejos y a un síndrome de secreción de citocinas posinfeccioso, caracterizado por activación, disfunción, y daño endotelial, mediado por elevadas concentraciones plasmáticas de citocinas, incluyendo IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa. Ello resulta en hiperpermeabilidad y fuga vascular, disminución de la resistencia periférica vascular, disfunción/daño/depresión miocárdica, enteropatía exudativa, isquemia intestinal asociada a fenómenos procoagulantes y de vasculitis, niveles reducidos de C3 y C4, hipoalbuminemia e hiponatremia, daño orgánico múltiple y shock.<sup>(19,20)</sup>

## **Manifestaciones clínicas**

Existe coincidencia en los diferentes datos disponibles: el síntoma clínico más frecuente es la fiebre que supera los 38,5 °C (100 % de los casos), las manifestaciones gastrointestinales (como el dolor abdominal, vómitos y diarreas) se registran en aproximadamente 90 % de los pacientes; estos síntomas son particularmente prominentes y pueden confundirse con cuadros de abdomen quirúrgico.<sup>(21)</sup>

Las manifestaciones cutáneo/mucosas, presentes entre el 30-60 % de los casos, son similares a la enfermedad de Kawasaki, e incluyen rash, inyección conjuntival no supurativa, inyección de la mucosa oral y, con menor frecuencia, queilitis. Los síntomas respiratorios se describen en alrededor de 50 % de los pacientes. La dificultad respiratoria, la taquipnea y el fallo respiratorio aparecen generalmente asociados al shock, la tos es infrecuente y los requerimientos de oxigenoterapia se corresponden con la estabilización cardiovascular. En el 60 % de los pacientes se describen manifestaciones neurológicas como cefalea, letargia, o

confusión, y signos de irritación meníngea. El edema de manos y pies forma parte de la sintomatología clínica en algunos de los casos descritos.<sup>(7,8,9)</sup>

Muchos pacientes después de 3 a 5 días de fiebre desarrollan un shock caliente. El shock en ocasiones es refractario a la resucitación con volumen y requiere el uso de vasopresores.<sup>(22)</sup>

El fracaso de la función renal se describe en 38-70 % de los casos, el fallo hepático agudo en alrededor de 20 %, y las manifestaciones de serositis (derrame pericárdico, derrame pleural, o ascitis en 28-30 % de los pacientes afectados.<sup>(7,8,9,22)</sup>

Es de destacar que un número significativo de los pacientes cumplen los criterios diagnósticos de enfermedad de Kawasaki completo,<sup>(10)</sup> o incompleto.<sup>(23,24)</sup> Se muestran a continuación los criterios diagnósticos para la enfermedad de Kawasaki.

Se requiere fiebre de al menos 5 días de evolución, sin otra explicación. El diagnóstico puede realizarse al 4to. día si se cumple con cuatro o más de los criterios siguientes:

- Inyección conjuntival bilateral no supurativa.
- Cambios en la mucosa oral, incluyen inyección o labios fisurados, inyección faríngea, o lengua aframbuesada.
- Cambios en las extremidades incluyendo eritema palmar o plantar, edema de manos o pies (fase aguda), y declamación periungueal (fase subaguda).
- Exantema polimórfico.
- Adenopatía habitualmente unilateral de más de 1,5 cm.

### **Hallazgos de laboratorio**

Todos los pacientes diagnosticados con el SMIS-C presentan parámetros de laboratorio compatibles con respuesta inflamatoria severa y daño orgánico, incluyendo neutrofilia (80-90 %), linfopenia (80-90 %), anemia (70 %), trombocitopenia (30-80 %); así como elevación de las concentraciones plasmáticas de proteína C-reactiva (90-95 %), dímero-D (80-90 %), fibrinógeno (90 %) y ferritina (75%). La procalcitonina se encuentra elevada en una proporción importante de casos con SIMS-C, sin evidencias de infección bacteriana y eritrosedimentación acelerada en 80 % de los pacientes. Marcadores de daño miocárdico como la troponina y el péptido cerebral natriurético (BPN), se detectan elevados en sangre

(90-100 % de los pacientes). Otros marcadores de daño tisular como lactato deshidrogenasa (LDH) (60 %), alanino amino transferasa y aspartato aminotransferasa (70 %) muestran concentraciones séricas elevadas. La hipoalbuminemia, la hiponatremia y la hipertrigliceridemia se detectan en un porcentaje importante de los casos con SIMS-C, así como las concentraciones séricas de IL-6 superiores a las normales.

En algunos pacientes se ha constatado pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, lo que demuestra el compromiso del sistema nervioso central. El estudio de la orina puede mostrar piuria estéril.<sup>(5,6,7,8)</sup>

## **Estudios paraclínicos**

En los estudios ecocardiográficos realizados a pacientes con SIMS-C se ha demostrado disfunción ventricular izquierda en 50-60 % de los casos, anomalías de arterias coronarias en 20-50 % de los pacientes, así como evidencias de regurgitación de la válvula mitral en un número importante de pacientes, con derrame pericárdico visto con relativa frecuencia en las ecocardiografías realizadas.

La radiografía de tórax no presenta alteraciones en un gran número de pacientes, aunque se ha descrito en algunos casos efusión pleural, consolidaciones en parches, consolidaciones lobares y atelectasias. La tomografía muestra hallazgos similares a los encontrados en la radiografía de tórax, pocos pacientes presentan un patrón nodular o en vidrio esmerilado. En abdomen, la tomografía o la ecografía muestran imágenes que incluyen líquido libre en cavidad abdominal, adenopatías mesentéricas, ileítis terminal y edema de la pared de la vesícula, lo que puede explicar los cuadros clínicos descritos compatibles con abdomen quirúrgico.<sup>(5,6,7,8,9,22)</sup>

## **Diagnóstico**

Para hacer diagnóstico y definir un caso con SIMS-C se tienen en cuenta criterios clínicos, paraclínicos y de laboratorio.

## **Definición de caso**

Según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) el SIMS-C es definido si el paciente reúne los siguientes criterios:<sup>(25)</sup>

- I. Edad menor de 21 años
- II. Presentación consistente con SIMS-C por la inclusión de todos los siguientes criterios:
  - A. Fiebre más de 38 °C por un periodo igual o superior a 24 horas, o reportar elementos subjetivos de fiebre por un periodo igual o más de 24 horas.
  - B. Evidencias de laboratorio de inflamación (proteína C-reactiva elevada, eritrosedimentación acelerada, niveles elevados de fibrinógeno, dímero-D, ferritina, deshidrogenasa láctica, IL-6; neutrofilia, linfopenia, hipoalbuminemia).
  - C. Enfermedad severa que requiere hospitalización.
  - D. Dos o más órganos o sistemas afectados (cardiovascular, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico, neurológico).
  - E. No otro diagnóstico plausible.
  - F. Infección reciente o actual por SARS-CoV-2 o exposición al virus, definida por lo siguiente:
    1. rRT-PCR positivo para SARS-CoV-2.
    2. Serología positiva para SARS-CoV-2.
    3. Test de antígeno positivo para SARS-CoV-2.
    4. Antecedentes de exposición a COVID-19 en las 4 semanas previas al comienzo de los síntomas.

El paciente que reúna los criterios diagnósticos para Kawasaki completo o incompleto debe ser considerado un caso de SIMS-C y reportado como tal, además, el SIMS-C debe ser considerado en cualquier muerte en edad pediátrica con evidencias de infección por SARS-CoV-2.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los criterios para considerar la presencia de SIMS-C son:<sup>(26)</sup>

- I. Edad de 0 a 19 años.
- II. Fiebre de 3 días o más de evolución.
- III. Marcadores de inflamación elevados (como eritrosedimentación acelerada, proteína C-reactiva elevada o procalcitonina elevada).
- IV. No causas microbianas obvias de inflamación, incluida sepsis bacteriana y síndrome de shock tóxico estafilocócico/estreptocócico.
- V. Evidencias de infección por SARS-CoV-2 (rRT-PCR positivo, serología, o test antigénico positivo para SARS-CoV-2) o contacto con individuos afectados por COVID 19.
- VI. Signos clínicos de SIMS-C que incluyan al menos 2 de los siguientes criterios:
  - A. Rash, conjuntivitis bilateral no purulenta, signos de inflamación mucocutánea (en boca, manos o pies).
  - B. Hipotensión o shock.
  - C. Disfunción cardíaca, pericarditis, valvulitis, o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o elevación de la troponina o el BPN).
  - D. Evidencias de coagulopatía (tiempo de protrombina prolongado o tiempo parcial de tromboplastina prolongado, dímero-D elevado).
  - E. Síntomas gastrointestinales agudos (diarreas, vómitos, dolor abdominal).

## Diagnóstico diferencial

Ante un escenario clínico compatible con SIMS-C se debe tener en cuenta la posibilidad de sepsis bacteriana, por lo que es importante realizar cultivos antes del inicio del tratamiento empírico con antimicrobianos de amplio espectro, hasta precisar diagnóstico.

Otro diagnóstico a valorar es la enfermedad de Kawasaki. Todo paciente que cumpla con los criterios de enfermedad de Kawasaki, debe recibir tratamiento estándar de esta enfermedad (inmunoglobulina endovenosa más aspirina).

El síndrome de shock tóxico en ocasiones presenta manifestaciones clínicas que se solapan con muchos de los hallazgos en SIMS-C, independientemente de si fuera secundario a estafilococo o estreptococo; por lo que el tratamiento empírico inicial debe incluir clindamicina o linezolid, si el cuadro clínico lo justifica, hasta excluir esta posibilidad (cultivos bacterianos y test para SARS-CoV-2).

Otro diagnóstico diferencial lo constituye la apendicitis aguda. Son imprescindibles estudios de imágenes y exámenes clínicos exhaustivos y repetidos ya que, en ocasiones, el cuadro clínico puede ser confuso.

Otras infecciones virales también pueden simular este síndrome, como las producidas por el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, los adenovirus y enterovirus. Ellos pueden causar manifestaciones multisistémicas y miocarditis, aunque raramente la severidad es marcada en pacientes inmunocompetentes.

### **Complementarios para la evaluación de casos sospechosos**

En el paciente sospechoso de SIMS-C se deben realizar los siguientes exámenes de laboratorio: hemograma completo con diferencial, proteína C-reactiva y eritrosedimentación, ferritina, test de función hepática y LDH, test de función renal y electrolitos séricos, tiempo de protombina, tiempo parcial de tromboplastina, INR (del inglés, *International Normalized Ratio*), dímero-D, fibrinógeno, troponina, BPN, creatin-quinasa-M-B, procalcitonina y panel de citocinas, si estuviera disponible.

Para el diagnóstico de SIMS-C es imprescindible realizar a los pacientes estudios que demuestren su vínculo con el SARS-CoV-2, para lo que se realizará rRT-PCR para SARS-CoV-2 y serología.

Otros estudios microbiológicos incluyen los siguientes: hemocultivo, urocultivo, cultivo faríngeo, aspirado o hisopado nasal para estudio panel de virus respiratorios, serología y PCR para citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, PCR para enterovirus y adenovirus.

Además, a los pacientes sospechosos, como parte de su evaluación, se les debe realizar: electrocardiograma, ecocardiograma, ultrasonografía torácica, ultrasonografía abdominal y radiografía torácica.

## Tratamiento

El niño debe ser evaluado exhaustivamente para determinar la severidad de la enfermedad, determinar la estabilidad hemodinámica, el grado de compromiso respiratorio, o cualquier otra complicación vital para facilitar la terapia de soporte adecuada.

### Tratamiento antimicrobiano

El paciente con un SIMS-C puede presentarse con signos y síntomas que mimetizan un shock séptico o un síndrome de shock tóxico, por lo que un tratamiento antimicrobiano probabilístico de amplio espectro debe iniciarse. Un régimen apropiado podría ser la combinación de ceftriaxona más vancomicina o meropenem más vancomicina; pero en pacientes con compromiso renal la vancomicina debe ser sustituida por linezolid. En pacientes con sospecha de enfermedad mediada por toxinas (ejemplo eritrodermia) se debe agregar clindamicina, si en el régimen antimicrobiano no está incluido el linezolid. La terapia antimicrobiana debe ser desescalada una vez que la etiología bacteriana se descarte y el paciente se encuentre estabilizado.<sup>(22)</sup>

### Terapia antiviral

Existen evidencias<sup>(5,6,7,8,9)</sup> de que el SIMS-C es un fenómeno inmunológico posinfeccioso, por lo que la terapéutica antiviral no siempre tiene un sustento sólido.

### Terapia específica inmunomoduladora

Por sus bondades inmunorreguladoras de amplio espectro, la inmunoglobulina para uso intravenoso (IGIV) (Intacglobin®, Cuba), puede constituir un pilar fundamental en el tratamiento del SIMS-C.

El mecanismo de acción que justifica su probable utilidad viene dado porque este medicamento ejerce una acción antiinflamatoria e inmunomoduladora a través de mecanismos variados y sinérgicos. Entre otros, modula la síntesis y liberación de citocinas, modula la proliferación y maduración de linfocitos TH17, regula la activación de macrófagos a través de Fc-gammaRIIb, reduce la subpoblación de monocitos proinflamatorios (CD14+, CD16+) y suprime la producción de citocinas por estas células, inhibe la producción de IL-1, TNF-alfa e INF-gamma, incrementa la síntesis de receptor soluble de IL-1, bloquea o neutraliza citocinas proinflamatorias a través de anticuerpos anticitocinas presente en los preparados farmacéuticos, modula la expresión de moléculas de adhesión (incluidas las expresadas en endotelio vascular), estimula la maduración y proliferación de linfocitos T-reg (células T CD4+ CD25+ FoxP3+), solubiliza

inmunocomplejos circulantes, inhibe la activación del complemento y modula por múltiples vías la respuesta inmune innata.<sup>(27,28)</sup>

La dosis recomendada teniendo en cuenta las diferentes series publicadas y la utilizada en la enfermedad de Kawasaki,<sup>(5,6,7,8,10)</sup> es de 2 g/kg IV (dosis única). Se debe infundir en un rango de 8-12 horas: la velocidad inicial de infusión de la solución al 5 % es de 0,01 l/kg/min, lo que suministra 0,5 mg/kg/min de IgG. La velocidad de infusión puede ser duplicada cada 20-30 minutos, mientras se monitorizan estrechamente los signos vitales del paciente, o la aparición de síntomas subjetivos. Si no existe efecto indeseable, la velocidad de infusión puede llegar a un máximo de 0,08 ml/min (4 mg/kg/min de IgG). Para reducir la posibilidad de reacciones indeseables, está justificado el uso previo de antihistamínicos, hidrocortisona o antipiréticos. Si se presentan manifestaciones adversas se debe enlentecer la velocidad de infusión o detenerla para continuar un rato después.<sup>(29)</sup> En la práctica, las manifestaciones adversas muchas veces se relacionan con la velocidad de infusión.

Los esteroides son el segundo fármaco inmunomodulador propuesto,<sup>(5,6,7,8)</sup> constituyen fármacos con un amplio rango de actividad inhibitoria de la respuesta inmune, que inhiben la función de múltiples estirpes celulares implicadas en la respuesta inmune e inflamatoria. Ellos bloquean encrucijadas vitales de la activación celular y con ello, la producción de mediadores y moléculas implicadas en la respuesta inmune innata y adaptativa, además de bloquear la síntesis de casi todas las citocinas pro-inflamatorias conocidas.<sup>(30)</sup> La repercusión en la respuesta inmune es dosis dependiente.

Se recomienda la metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día, en dosis única, hasta 3 dosis, según respuesta del paciente.<sup>(10)</sup>

El ácido acetilsalicílico o aspirina tiene efectos antiinflamatorios y como antiagregante plaquetario, los cuales son deseables en el escenario clínico del SIMS-C. La dosis de inicio es de 50 mg/kg/día, con dosis máxima diaria de 4 gramos. Después de 48 horas sin fiebre, la dosis de aspirina puede reducirse a 5 mg/kg/día. Esta recomendación está basada en la experiencia previa derivada del tratamiento en la enfermedad de Kawasaki.<sup>(10)</sup>

## **Pronóstico**

El pronóstico del SIMS-C es incierto. Dado lo novedoso de esta entidad, el conocimiento clínico y fisiopatológico aún es parcial. La mayoría de los casos registrados sobreviven,

aunque las informaciones disponibles indican que los niños afectados pueden sufrir un rápido deterioro clínico.

### Consideraciones finales

El SIMS-C constituye una entidad grave, al parecer posinfecciosa, asociada a infección por SARS-CoV-2, que se presenta con signos y síntomas que mimetizan un shock séptico o un síndrome de shock tóxico. El correcto abordaje de esta entidad requiere mantener un alto nivel de alerta clínica, con una definición clara de los casos sospechosos, la participación multidisciplinaria y la implementación de una estrategia terapéutica inmediata.

### Referencias bibliográficas

1. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, *et al.* SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet*. 2020;395(10228):949-50.
2. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2.
3. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2(SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jian F, Jian K, *et al.* Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020 [acceso: 05/06/2020];145(6):e20200702. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/145/6/e20200702>
5. Riphagen S, Gomez X, González-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395:1607.
6. Jones VG, Mills M, Suárez D, Hogan CA, Yeh D, Segal B, *et al.* COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020;10(6):537-40.
7. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, *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.

8. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, *et al.* Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, D. C.: Metropolitan Region. *J Pediatr.* 2020;(20):30581-3.
9. Mahase E. Covid-19: Cases of inflammatory syndrome in children surge after urgent alert. *BMJ.* 2020;369:1990.
10. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e927-99.
11. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB, *et al.* Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:483.
12. Li Y, Zheng Q, Zou L, Wu J, Guo L, Teng L, *et al.* Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN-gamma as biomarkers for early recognition. *Pediatr Rheumatol.* 2019;17:1. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0303-4>
13. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics.* 2020;145;6:e20200834.
14. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, *et al.* Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics.* 2009;123(5):e783-9.
15. Li CK, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, *et al.* T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J Immunol.* 2008;181:5490-500.
16. Yeung RS. Kawasaki disease update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:551.
17. Menikou S, Langford PR, Levin M. Kawasaki Disease: The Role of Immune Complexes Revisited. *Front Immunol.* 2019;10:1156.
18. Chen PS, Chi H, Huang FY, Peng CHCH, Chen MR, Chiu NCH. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome: A case-control study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48:43-50.
19. Park S, Youngmin L, Hong Kim J. Relationship between serum sodium level and coronary artery abnormality in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2017;60(2):38-44.
20. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.

21. Tullie L, Ford K, Bisharat M, Watson T, Thakkar H, Mullassery D, *et al.* Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;(20):30165-6.
22. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, *et al.* Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020;120.0:48360.
23. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:689.
24. Maggio MC, Corsello G. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Italian J Pediatr.* 2015;41(2):A45.
25. Health Alert Network (HAN): Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease2019 (COVID-19). Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention: Network; 2020 [acceso 01/06/2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
26. World Health Organization. Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Geneva: WHO; 2020 [acceso 01/06/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
27. Olivito B, Taddio A, Simonini G, Massai CM, Ciullini MS, Gambineri E, *et al.* Defective FOXP3 expression in patients with acute Kawasaki disease and restoration by intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:93.
28. Noda Albelo AL, Rodríguez Ramos B, Vidal Tallet LA. Mecanismos de acción de la gammaglobulina para uso endovenoso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2002;18(1):41-7. [acceso: 05/06/2020]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v18n1/hih04102.pdf>
29. Noda Albelo AL, Vidal Tallet LA, Rodríguez Ramos B. Aplicaciones terapéuticas de las inmunoglobulinas humanas en Pediatría. *Rev Cubana Pediatr.* 2013;85(2):230-41. [acceso: 05/06/2020]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v85n2/ped10213.pdf>
30. van de Garde MD, Martinez FO, Melgert BN, Hylkema MN, Jonkers RE, Hamann J. Chronic exposure to glucocorticoids shapes gene expression and modulates innate and adaptive activation pathways in macrophages with distinct changes in leukocyte attraction. *J Immunol.* 2014;192:1196.

### **Conflictos de intereses**

Los autores de la presente investigación, declaramos que no existen conflictos de intereses entre las partes y el envío no ha sido publicado previamente ni se ha sometido a consideración por ninguna otra revista, estando todos de acuerdo con su contenido.

### **Declaración de contribución autoral**

*Amauri Lázaro Noda Albelo:* diseño del estudio, revisión bibliográfica, redacción de la versión final del manuscrito.

*Berta Lidia Castro Pacheco:* redacción de parte del contenido, contribución bibliográfica, revisión y aprobación del estudio y del manuscrito en su versión final.

*Lisette del Rosario López González:* revisión del contenido, aprobación del estudio y del manuscrito en su versión final.

*Gerardo Rogelio Robaina Castellanos:* revisión del manuscrito, aprobación del estudio y del manuscrito en su versión final.

Los cuatro autores tienen la capacidad de responder de todos los aspectos del artículo de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo están adecuadamente investigadas y resueltas.