



**SOCIEDAD PARAGUAYA DE PEDIATRÍA**  
CONSEJO DIRECTIVO 2021-2023

**CONSENSO**

**“SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO  
ASOCIADO A SARS-COV-2 EN PEDIATRÍA”**

**Junio de 2021**

## **INTEGRANTES DEL CONSENSO**

Dra. Sol Aponte

Dra. Ana Buongermini

Dr. Carlos Bracho

Dr. Sebastián Brítez

Dra. María del Carmen Cabrera

Dra. Blanca Lizette Heinichen

Prof. Dr. Ricardo Iramain

Dra. Dolores Lovera

Prof. Dra. Celia Martínez

Prof. Dr. Ricardo Meza

Dr. Zoilo Morel

Dra. Débora Núñez

Dra. Viviana Pavlicich

Dra. Claudia Zárate

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	pág 4
MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	pág 5
FORMAS CLÍNICAS .....	pág 6
DIAGNÓSTICO .....	pág 6
a) LABORATORIO .....	pág 6
b) IMÁGENES y OTROS .....	pág 7
c) EVALUACION CARDIOLOGICA EN PIMS .....	pág 8
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES .....	pág 9
TRATAMIENTO.....	pág 9
a) ABORDAJE EN URGENCIAS .....	pág 9
b) TRATAMIENTO INFECTOLÓGICO .....	pág 15
c) TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR.....	pág 16
d) TRATAMIENTO HEMATOLOGICO.....	pág 18
e) MANEJO EN CUIDADOS CRÍTICOS .....	pág 18
CRITERIOS DE ALTA .....	pág 22
BIBLIOGRAFÍA .....	pág 23

## INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario con envoltura de sentido positivo. Los serotipos de los géneros  $\alpha$ - y  $\beta$ -coronavirus pueden causar enfermedades humanas. El nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo de tipo 2 (SARS-CoV-2) es un  $\beta$ -coronavirus, con aproximadamente un 80% de homología con el SARS-CoV-1 e incluso una mayor homología con algunos coronavirus de murciélago, sugiriendo un origen zoonótico. Aunque aún no hay conclusión sobre cómo, cuándo y dónde ingresó al humano. (1,2)

El término COVID-19, derivado del inglés coronavirus disease 2019, es el nombre dado a una enfermedad infecciosa emergente y que fue decretada pandemia en marzo de 2020. (3)

En los comienzos de esta pandemia, el COVID-19 fue generalmente descrito como asintomático o leve en niños, causando pocas hospitalizaciones pediátricas. Hasta febrero de 2020 no se habían informado muertes en el grupo de 0 a 9 años, y en el grupo de 10 a 19 años la tasa de mortalidad fue de 0,2%. (4,5)

Desde abril de 2020, varios países de Europa y América del Norte reportaron en niños, en quienes se tuvo evidencia de infección reciente por SARS-CoV-2 o con historia de contacto estrecho positivo con el virus (dos a seis semanas), un síndrome inflamatorio multisistémico asociado al mismo. Las descripciones iniciales expusieron heterogeneidad clínica importante, con características parcialmente parecidas a la de la enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta o atípica o al síndrome de *shock* tóxico (SST). (6-9)

Sin embargo, este síndrome se presenta distinto a estas condiciones inflamatorias. Posee las siguientes características; edad mayor a 5 años, alta frecuencia de síntomas gastrointestinales, estado de *shock* hiperinflamatorio refractario a volumen y con requerimiento inotrópico, mayor resistencia al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV), con tendencia hacia el síndrome de activación macrofágica (SAM) y aumento del ingreso a UCIP. (6-8,10)

En contraste con el COVID-19 agudo, una proporción significativa de niños han sido reportados con enfermedad severa o fatal. Desde su descripción, esta nueva enfermedad es mayormente referida desde mayo de 2020 como *síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con la infección por SARS-CoV-2* (PIMS-TS por sus siglas en inglés) o *síndrome inflamatorio multisistémico asociado al COVID-19* (MIS-C por sus siglas en inglés). (6,10-13)

Su incidencia es difícil de establecer, debido a que los pacientes pediátricos, a menudo, presentan síntomas leves o son asintomáticos. Afecta principalmente a pacientes previamente sanos en 68% de los casos reportados, a diferencia del COVID-19 agudo, en el que la mayor gravedad guarda estrecha relación con la existencia de comorbilidades, dentro de las que destacan el sobrepeso y la obesidad. (14,15)

Dentro de las manifestaciones clínicas, la fiebre es el síntoma cardinal (99,8%), seguida en frecuencia por las manifestaciones gastrointestinales (94,2%), mucocutáneas (64,5%), conjuntivitis (63%) y síntomas cardiológicos (50%). (6,14-15)

El 78% presenta evidencia de infección actual o previa por SARS-CoV-2, con positividad para RT-PCR en 26% y para IgG en 87%, por lo que pareciera ser más un fenómeno post-infeccioso y donde media una tormenta de citoquinas. <sup>(16)</sup>

Otros datos laboratoriales de relevancia son la elevación de marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina), así como la presencia de coagulopatía (elevación de dímero-D) y datos de afectación miocárdica (elevación de troponina y niveles de proBNP y NT-proBNP). <sup>(17,18)</sup>

En nuestro país, como antecedentes, se realizaron otras dos guías para el abordaje y tratamiento del SIM relacionado a COVID 19, la primera de ellas, hecha por la Sociedad Paraguaya de Pediatría en junio de 2020 <sup>(19)</sup> y la segunda por el Instituto de Previsión Social en febrero de 2021. <sup>(20)</sup>

En esta ocasión, presentamos esta guía, a la luz de las últimas descripciones realizadas a nivel mundial. Por tanto, ante la presencia de una patología nueva, debemos permanentemente actualizarnos al respecto.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los criterios de diagnóstico para SIM relacionado a COVID 19 más utilizados son tres: el de la “Organización Mundial de la Salud” (OMS) <sup>(21)</sup>, el del “Royal College of Pediatrics and Child Health” <sup>(22)</sup>, y del “Center for Disease Control and Prevention” (CDC) <sup>(12,23)</sup>.

A fin de lograr la captación de pacientes en la mayor brevedad posible, temporalmente hablando con respecto al inicio de los síntomas, este grupo de trabajo escogió utilizar los criterios del CDC (23):

Fiebre de duración mayor a 24 hs, más **dos o más** de los siguientes:

- **Cutáneos:** rash, conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral o acra, palmas o plantas)
- **Cardiovasculares:** hipotensión o shock, disfunción miocárdica, pericarditis, valvulopatía, afectación coronaria por ecocardiografía, o elevación de troponina y niveles de proBNP y NT-proBNP)
- **Hematológicos:** coagulopatía (alteración de TP, TTPa, dímero-D)
- **Gastrointestinales:** diarrea, vómitos o dolor abdominal

*más* aumento de marcadores inflamatorios: VSG, PCR y/o procalcitonina

*más* ninguna otra causa de inflamación como sepsis bacteriana o síndromes de shock tóxico estreptocócico o estafilocócico.

Al cuadro descripto pueden agregarse síntomas neurológicos como cefalea e irritabilidad, insuficiencia renal aguda, serositis, además de los síntomas respiratorios propios de la enfermedad. (odinofagia, tos, dificultad respiratoria, neumonía) <sup>(12,23)</sup>

CRITERIO MAYOR	2 o más	Y
Fiebre > 24 horas	<b>Conjuntivitis</b> bilateral no supurativa o signos de <b>inflamación mucocutánea</b> (boca, manos, pies) <b>Hipotensión arterial o shock</b> <b>Hallazgos de disfunción cardíaca</b> (laboratoriales o ecocardiográficos) Evidencia de <b>coagulopatía</b> (TP, TTPa y aumentode dímero-D) <b>Manifestaciones gastrointestinales agudas</b> (diarrea, vómitos o dolor abdominal)	Elevación de marcadores inflamatorios (VSG, PCR, procalcitonina) Ausencia de otra causa obvia de inflamación (sepsis bacteriana o SST) Evidencia de COVID-19 (RT-PCR o serología) o probable contacto.

## FORMAS CLÍNICAS

**Clase 1:** Pacientes con mayor número de órganos afectados, mayor prevalencia de dolor abdominal, shock, miocarditis, linfopenia, PCR marcadamente elevada, ferritina, troponina, proBNP y resultados positivos en la prueba serológica del SARS-CoV-2 (98%) con o sin resultados positivos de la prueba de PCR.

**Clase 2:** Pacientes con mayor afectación del sistema respiratorio (tos, dificultad respiratoria, neumonía, distrés respiratorio), con tasa de positividad de PCR para SARS-CoV-2 significativamente más alta (84%) que los pacientes de clase 1 o clase 3, con o sin seropositividad y con mayor letalidad. Puede verse en combinación con COVID-19 agudo.

**Clase 3:** Pacientes de menor edad, que presentan exantema y lesiones mucocutáneas, con clínica que puede simular EK, pero con menor prevalencia de miocarditis y shock. Pueden obtenerse pruebas serológicas para SARS-CoV-2 positiva (63%), y serología y PCR positivas (34%). <sup>(24)</sup>

## DIAGNÓSTICO

### a) LABORATORIO

**Hemograma:** anemia, leucocitosis  $\geq 20.000/\text{mm}^3$ , plaquetopenia  $\leq 50.000/\text{mm}^3$

**VSG:** elevada      **PCR:**  $\geq 20$  mg/dl      **Procalcitonina:** elevada

**Dímero-D:** mayor a 500 ng/ml

**Ferritina:** mayor de 120 g/dl

**TP y TTPa:** alterados      **Fibrinógeno:** mayor a 400 mg/dl

**GOT y GPT:** elevadas

**LDH:** elevada

**Electrolitos:** alterados (hiponatremia)

**Albúmina:** disminuida

**Troponina:** elevada

**BNP:** mayor de 35 pg/ml      **proBNP:** mayor de 125 pg/ml

**CPK:** elevada

**IL-1:** elevada      **IL-6:** mayor de 8,5 pg/dl

**La falta de alguno de estos resultados, no debe retrasar el inicio del tratamiento antela sospecha clínica.**

b) IMÁGENES y OTROS

**Radiografía de tórax:** infiltrado alveolar, difuso bilateral o intersticial, cardiomegalia o derrame pleural.

**Ecografía pleural:** en caso de necesidad de cuantificar derrame pleural.

**TAC de Tórax:** condensaciones difusas bilaterales. Realizar de acuerdo a evolución del paciente.

**Electrocardiograma:** arritmias, alteraciones que traducen daño miocárdico.

**Ecocardiografía:** disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral, derrame pericárdico, birrefringencia, dilatación o aneurisma de las coronarias y trombos intracavitarios. Solicitar en todos los pacientes independientemente de la clínica.

**Ecografía abdominal:** ascitis, distensión de asas o edema vesicular. Solicitar en pacientes con dolor abdominal.

**TAC de cráneo o RMN:** vasculitis, accidentes cerebrovasculares.

a) EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA EN PIMS

	<b>PIMS</b> <b>Función ventricular normal y coronarias normales</b>	<b>PIMS</b> <b>Disfunción ventricular</b>	<b>PIMS</b> <b>Cambios en las arterias coronarias</b>
<b>INICIAL</b>	ECG BNP, Troponina Ecocardiograma	ECG BNP, Troponina Ecocardiograma	ECG BNP, Troponina Ecocardiograma
<b>AGUDA</b>	ECG cada 1-2 días Curva de biomarcadores diarios Eco se repite si cambia la clínica	ECG cada 1-2 días Curva de biomarcadores diarios Eco se repite a la semana antes si cambia la clínica	ECG cada 1-2 días Curva de biomarcadores diarios Eco a los 2-3 días hasta que el diámetro de las coronarias se reestablezca
<b>SEGUIMIENTO</b>	Eco: 1-2 semanas y luego a las 6 semanas Biomarcadores: se repiten al alta si no eran normales Holter: si debutó con arritmia Restricción de actividad física por 2 semanas	Eco: 1-2 semanas, 6 semanas y al año Biomarcadores: se repiten al alta Holter: si debutó con arritmia Restricción de actividad física por 3 a 6 meses	Eco: 1-2 semanas, 6 semanas y al año Biomarcadores: se repiten al alta si no eran normales Holter: si debutó con arritmia Restricción de actividad física por 3 a 6 meses

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Síndrome inflamatorio multisistémico relacionado a otro agente
- Enfermedad de Kawasaki
- Dengue
- Síndrome de activación macrofágica (SAM)
- Síndrome de shock tóxico estafilocócico/estreptocócico
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Shock séptico
- Abdomen agudo quirúrgico
- Otras causas de síndrome febril prolongado <sup>(25-27)</sup>

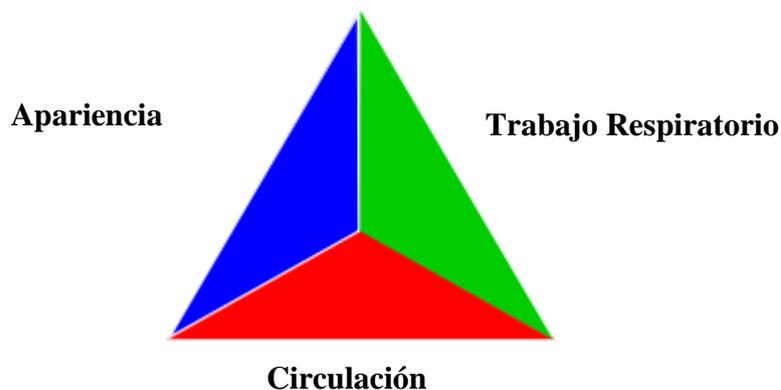
PARÁMETROS	PIMS-C	EK	SST	SAM
EDAD	Escolares Adolescentes	Lactantes Preescolares	-	Lactantes Adolescentes
ANTECEDENTE	COVID-19 o contacto	Infección viral	Infección bacteriana	Enfermedad reumatológica
CLÍNICA	Fiebre > 24 hs Síntomas GI Mucocutáneos Choque refractario	Fiebre > 5d Síntomas mucocutáneos choque	Fiebre Infecciones cutáneas Choque	Fiebre Empeoramiento de la enfermedad
LABORATORIO	Aumento de VSG, PCR, Dímero-D, Ferritina	Plaquetosis	Leucocitosis, neutrofilia, aumento de VSG, PCR, Cultivos+	Pancitopenia, Disminución VSG, Aumento de PCR, DD, ferritina, transaminasas, triglicéridos
TRATAMIENTO	IGIV Corticoides Agentes Biológicos Anticoagulantes	IGIVAAS	ATB	Corticoides Ciclosporina IGIV
EVOLUCIÓN	FOM	Aneurismas	FOM	FOM

## TRATAMIENTO

### a) ABORDAJE EN URGENCIAS:

La detección precoz del PIMS es fundamental para el tratamiento óptimo sensible al tiempo; por ello, es esencial visibilizar sus criterios clínicos. Por lo inespecífico de los signos y síntomas y sus diferentes presentaciones y de acuerdo con la epidemiología local, en un paciente con un cuadro sospechoso, se debería pensar lo siguiente: ¿Podría ser PIMS? Mire la definición de caso y resuelva esta pregunta.

Es importante que ante un niño en urgencia se defina inicialmente si está estable o inestable independientemente de su posible diagnóstico etiológico. Para ello use el Triángulo de Evaluación Pediátrica (TEP) en los minutos iniciales considerando las siguientes variables: Aspecto, Trabajo Respiratorio y Circulación. Aplicando el TEP establezca un diagnóstico fisiopatológico y estabilice al paciente considerando las prioridades.



Determine si el paciente tiene alteración de la circulación sola o de la circulación y el aspecto definiendo esa situación como estado de shock, en ese caso coloque dos vías EV periféricas, oxígeno con mascarilla de no reinhalación, monitorización cardiorrespiratoria. Inicie un bolo a 10 cc/kg y reevalúe FC, FR, PA, llenado capilar, diuresis y sensorio. Considere que estos pacientes frecuentemente presentan shock cardiogénico. Seguidamente debe realizar las evaluaciones e intervenciones guiado por el ABCDE (APLS/PALS).<sup>(28)</sup>

Decida si requiere alguna intervención sobre vía aérea o ventilación y si el paciente continúa en shock decida iniciar inotrópicos y/o vasopresores. Solicite o realice una evaluación por ecocardiografía para guiar la estabilización si fuera posible. La administración de oxígeno suplementario debe ser acorde al nivel de requerimiento basado en la hipoxemia y el trabajo respiratorio. Las recomendaciones sobre accesos vasculares son iguales a las del shock séptico. Los pacientes con PIMS pueden presentar hipovolemia por las pérdidas gastrointestinales previas a la consulta, pero también, frecuentemente, tienen disfunción cardíaca. Si no hay respuesta a los fluidos o ante la presencia de *shock* cardiogénico, debe iniciarse la infusión de drogas vasoactivas tanto por acceso venoso periférico, intraóseo o por un catéter venoso central (CVC).

Los pacientes con diagnóstico de PIMS deben ser hospitalizados y/o trasladados a un centro con disponibilidad de Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, ya que un alto porcentaje de los pacientes requieren de soporte intensivo en su manejo. Se ha descrito que después de una necesidad inicial de reanimación con líquidos, hasta un 47-56% de los casos de PIMS requirieron apoyo inotrópico debido a las manifestaciones cardíacas vasodilatadoras de la enfermedad.<sup>(14)</sup>

Las claves para el manejo exitoso y un mejor pronóstico son el reconocimiento precoz del shock, reposición y reanimación adecuada con fluidos, monitorización precoz, optimización del aporte de oxígeno, minimizar el consumo de oxígeno, el uso apropiado de inotrópicos y vasopresores según necesidad y la intubación y ventilación mecánica, si es necesario.

Existe un amplio espectro de enfermedades con PIMS, por lo tanto, el manejo depende de la gravedad de la presentación y se divide en gran medida en tres categorías principales. Pueden cumplir los criterios clásicos o incompletos de Kawasaki (14,7%), desarrollar un shock cardiogénico o distributivo (47-76%) o tener una respuesta inflamatoria que inicialmente no cumple los criterios de las otras subcategorías.

Los médicos de urgencias deben determinar cuál de las siguientes categorías de pacientes con PIMS es la que se les presenta y una vez establecida la sospecha diagnóstica intentar ubicarlo en uno de los siguientes escenarios clínicos. <sup>(29-42)</sup>

### **ESCENARIO 1**

**Este escenario corresponde a aquellos pacientes estables que en el momento de la consulta se sospecha de PIMS, ya sea por antecedentes de haber tenido Covid-19 de 2 a 4 semanas previas, acompañado de dolor abdominal, diarrea o vómitos y fiebre. Se subdivide en 2 grupos:**

#### **ESCENARIO 1.A. Pacientes con sospecha de PIMS, no Kawasaki like, sin shock, sin miocarditis, pancarditis o valvulitis.**

Ø Tiene cuadro clínico compatible con Kawasaki: NO

(fiebre de 24 h o más + 2 o más criterios clínicos)

Ø Tiene datos de Kawasaki en la ecocardiografía: NOØ

Tiene datos de miocarditis o pancarditis: NO

Ø Tiene datos de choque o inestabilidad hemodinámica: NOØ

Tiene troponinas, proBNP alterados: NO

Ø Tiene marcadores de inflamación severa: NO

#### **Manejo**

1. Observación en Sala de Urgencia por 6 horas seguido de alta hospitalaria\*, si tiene buena evolución clínica y laboratorial.
2. Tratamiento Ambulatorio sintomático.
3. Control estricto en 48 h con biomarcadores.

- Solicitar:

*Biomarcadores inflamatorios:*

- Fibrinógeno
- Dímero D
- Ferritina
- Albúmina
- PCR
  - Procalcitonina
  - Ácido láctico
  - DHL
  - IL6 y hemograma.

*Marcadores Cardíacos:*

- Pro-BNP
  - CK-MB-
  - Troponina I
- Reevaluar fenotipos graves.

### **ESCENARIO 1.B. Pacientes con sospecha de PIMS, no Kawasaki like, sin shock, sin miocarditis, pancarditis o valvulitis.**

- Ø Tiene cuadro clínico compatible con Kawasaki: NO (fiebre de 24 h o más + 2 o más criterios clínicos)
- Ø Tiene datos de Kawasaki en la ecocardiografía: NOØ
- Tiene datos de miocarditis o pancarditis: NO
- Ø Tiene datos de choque o inestabilidad hemodinámica: NOØ
- Tiene troponinas, proBNP alterados: NO
- Ø Tiene marcadores inflamación severa o alterado: SI

#### **Manejo**

1. Admisión en Sala de Observación de Urgencias con Monitor de signos vitales cada 1 hora, por 48 a 72 horas o admisión hospitalaria según evolución.
2. Metilprednisolona 2 mg/kg/d o 10 mg/kg/d o dexametasona 0,6 mg/kg/día.
3. Evaluar administrar IGIV: 2 g/kg/día
4. Evaluar con equipo multidisciplinario: Ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis antiinflamatoria (3-5 mg/kg/día)
5. Control de biomarcadores cada 48 horas.

### **ESCENARIO 2**

#### **Pacientes con PIMS, tipo Kawasaki, sin shock**

- Ø Tiene datos clínicos de Kawasaki: SI
- Ø Tiene datos de Kawasaki en la ecocardiografía: SI/NOØ
- Tiene datos de miocarditis o pancarditis: NO
- Ø Tiene datos de choque o inestabilidad hemodinámica: NOØ
- Tiene troponinas, proBNP alterados: SI/NO
- Ø Tiene marcadores inflamación severa SI/NO

#### **Manejo**

1. Admisión a Sala de Urgencia con Monitor de signos vitales cada 1 hora, por 24-48 horas o Admisión Hospitalaria según evolución.
2. PIMS con fenotipo Kawasaki o Kawasaki “like”:
3. Evaluar inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en dosis de 2 g/kg/día
4. Metilprednisolona 2 mg/kg/d o 10 mg/kg/d (si hay marcadores de inflamación severa) o Dexametasona 0,6 mg/kg/día.
5. Evaluar AAS en dosis antiinflamatoria (3-5 mg/kg/día) - fenotipo Kawasaki.
6. Evaluar con equipo multidisciplinario: HBPM 1 mg/kg/24 horas si dímero D  $\geq$  1500 o el triple de lo normal.
7. Monitorización clínica y exámenes cada 24-48 horas.
8. Si la fiebre persiste por 36 - 48 h o shock (¿refractoriedad?), repetir dosis IGIV 2 g/kg/día y metilprednisolona 10 mg/kg/día.
9. Sin mejoría: Evaluación multidisciplinaria, considerar uso de Infliximab.

### **ESCENARIO 3**

#### **Pacientes con PIMS, en estado de shock sin Miocarditis, Pancarditis o Valvulitis.**

Ø Tiene cuadro clínico compatible con Kawasaki: NO Ø

Tiene datos de Kawasaki en la ecocardiografía: NO Ø Tiene datos de miocarditis o pancarditis: NO

Ø Tiene datos de choque o inestabilidad hemodinámica: SI Ø

Tiene troponinas, proBNP alterados: NO

Ø Tiene marcadores inflamación severa SI/NO

#### **Manejo**

1. Admitir al paciente en la Unidad de Reanimación y Estabilización (URE) y/o evaluar el traslado a un hospital de mayor complejidad o UCIP.

2. Aplicación del ABCDE de reanimación.

3. Manejo de shock, mismo esquema de shock séptico.

4. Sin datos de inflamación severa: Metilprednisolona 2 mg/kg/d por 3-5 días.

5. Con datos de inflamación severa: Metilprednisolona 10 mg/kg/d por 3-5 días.

6. Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en dosis de 2 g/kg/día

7. Realizar ecocardiografía de urgencias, ECG, troponinas, pro-BNP seriados, para descartar fenotipo Kawasaki o con injuria cardiovascular.

8. Evaluar permanentemente la respuesta clínica y considerar fenotipos más graves.

### **ESCENARIO 4**

#### **Pacientes con PIMS, en estado de shock, con miocarditis, pancarditis o valvulitis; y/o con o sin Kawasaki**

Ø Tiene cuadro clínico compatible con Kawasaki: SI/NO Ø

Tiene datos de Kawasaki en la ecocardiografía: SI/NO Ø Tiene datos de miocarditis o pancarditis: SI

Ø Tiene datos de choque o inestabilidad hemodinámica: SI Ø

Tiene troponinas, proBNP alterados: SI

Ø Tiene marcadores inflamación severa: SI/NO

#### **Manejo**

1. Estabilizar en la Unidad de Reanimación URE y el traslado a UCIP.

2. Aplicar el ABCDE de reanimación.

3. Manejo de shock, mismo esquema de shock séptico.

4. Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en dosis de 2 g/kg/día

5. Metilprednisolona 10 mg/kg/d (si falla orgánica múltiple al ingreso a 30 mg/kg/d)

6. AAS 3-5 mg/kg/d (si tiene criterios de EK)

7. HBPM 1 mg/kg/24 horas si dímero D  $\geq$  1500

8. Realizar ecocardiografía, ECG y laboratorios seriados.

9. Evaluar respuesta clínica y considerar fenotipos más graves.

10. Control laboratorial cada 24 horas.

Evaluar con equipo multidisciplinario: Si hay refractariedad clínica evaluar: linfocitosis hemofagocítica o síndrome de activación macrófaga → Aumentar la dosis de metilprednisolona a 30 mg/kg/d, segunda dosis de IGIV 2 g/kg (fenotipo Kawasaki).

## ESCENARIO 5

### Pacientes con PIMS, con cuadro pulmonar con dificultad respiratoria o insuficiencia respiratoria

Ø Tiene SatO<sub>2</sub> menos de 94%: SI

Ø Tiene datos de Rx de tórax alterada: SI/NO. Evaluar TAC de tórax. Ø

Tiene datos de polipnea: SI

Ø Tiene broncoespasmo: SI/NO

### Manejo

1. Administrar O<sub>2</sub> hasta lograr SatO<sub>2</sub> 95%
2. Evaluar antibióticos
3. Evaluar aspiración de secreciones
4. Evaluar aerocámara con salbutamol
5. Evaluar intubación orotraqueal

Se consideran marcadores de inflamación severa: (2 o más de los siguientes): Ø

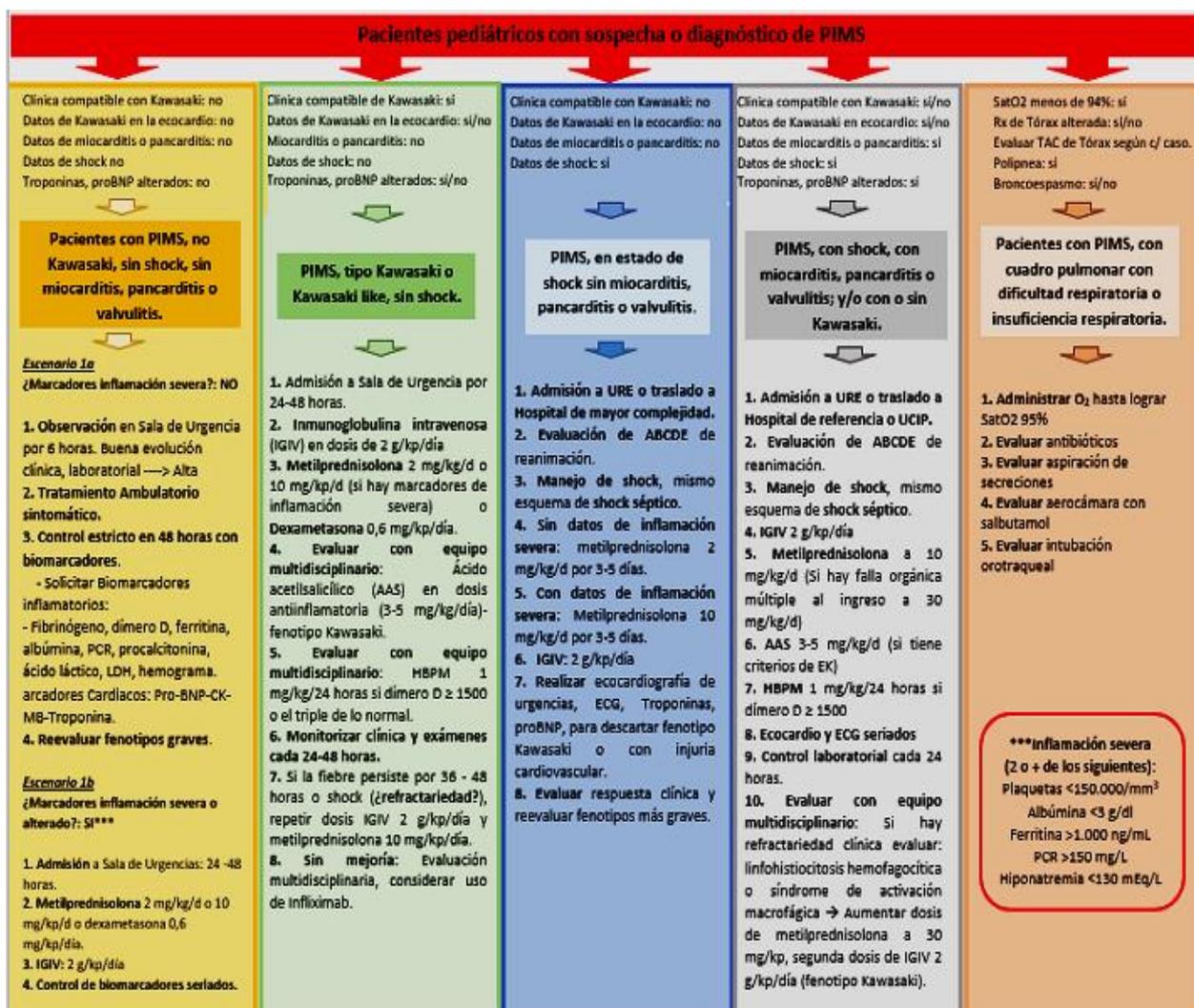
Plaquetas menores de 150.000/mm<sup>3</sup>

Ø Albúmina menor de 3 g/dl

Ø Ferritina mayor a 1.000 ng/mL Ø

PCR sobre 150 mg/L

Ø Hiponatremia menor a 130 mEq/L



a) TRATAMIENTO INFECTOLÓGICO:

**Tratamiento Antibiótico**

El síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 puede presentarse con signos y síntomas que imitan a los del shock séptico y el síndrome de shock tóxico. Ante este escenario, los pacientes que presentan afectación multisistémica grave y shock deben recibir una terapia antibiótica empírica de amplio espectro lo antes posible, idealmente, dentro de la primera hora, y ajustar el tratamiento antibiótico después del retorno de los cultivos.

Un régimen empírico apropiado consiste en cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) más vancomicina. Si hay características compatibles con una enfermedad mediada por toxinas (por ej, eritrodermia), se debe adicionar clindamicina. Valorar cobertura antibiótica para gérmenes gramnegativos y anaerobios ante paciente con afectación abdominal. Los antibióticos deben suspenderse una vez que se haya excluido la infección bacteriana, si el cuadro clínico del niño se ha estabilizado. <sup>(43)</sup>

**Tratamiento Antiviral**  
**Remdesivir**

Remdesivir es un profármaco análogo de nucleósido que, al activarse, se une a la ARN polimerasa viral, lo que resulta en terminación de la síntesis de la cadena de ARN. Es el primer y único fármaco terapéutico disponible que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU (FDA) para uso clínico en el tratamiento de pacientes con COVID-19. <sup>(44-46)</sup>

**Tabla 1: Tratamiento Antiviral**

<b>Diagnóstico laboratorial</b>	<b>Remdesivir</b>	<b>Observación</b>
PCR para SARS-CoV-2 negativo y serología para SARS-CoV-2 positiva o negativa	No indicado	Probablemente represente una complicación post infecciosa, en lugar de ser una infección activa, por lo que la eficacia de la terapia antiviral es incierta en este grupo de pacientes
PCR para SARS-CoV-2 positivo	Indicado	Puede tratarse de una infección activa; por lo tanto, la terapia antiviral puede tener potencial impacto en el proceso de la enfermedad. El uso de agentes antivirales generalmente se limita a niños con manifestaciones graves PIMS.

**Tabla 2: Dosis de Remdesivir**

<b>Peso</b>	<b>Dosis de carga</b>	<b>Dosis de mantenimiento</b>	<b>Duración del tratamiento*</b>
<b>3,5 – 40 Kg</b>	5 mg/kg IV dosis única	2,5 mg/kg/dosis cada 24 hs infusión lenta (30 – 120 minutos)	5 a 10 días
<b>&gt;40 Kg</b>	200 mg IV dosis única	100 mg IV cada 24 hs lenta (30 – 120 minutos)	5 a 10 días

El tratamiento es de 5 días en cuadros de PIMS moderados y si el mismo no se encuentra en ventilación mecánica y de 10 días para pacientes con PIMS severa o que se encuentran en ventilación mecánica o no hay mejoría clínica a los 5 días.

No se recomienda el uso de hidroxiclороquina, dada su dudosa efectividad clínica y su potencial capacidad arritmogénica, al prolongar el intervalo QTc<sup>(47)</sup>

a) TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR:

Es muy importante tener un alto nivel de sospecha del cuadro, debiendo completarse los estudios diagnósticos, a fin de descartar otras causas, y así evitar la administración inadecuada de inmunomoduladores.

Es necesario enfatizar que, el uso del tratamiento inmunomodulador debe ser considerado siempre que se sospeche un PIMS. El tratamiento heterogéneo incluye el uso de inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV), esteroides sistémicos, anakinra (anti-IL-1R) (no contamos con dicha medicación en el país), tocilizumab (anti-IL-6R), que se han reportado en diferentes series descritas. <sup>(6,37,38,48)</sup>

### **Corticoides**

El tratamiento con corticoides se iniciará de acuerdo a la presentación clínica del paciente al diagnóstico (evaluar según Escenario 1 a 4. Se administrará metilprednisolona a 2 mg/kg/día (dividido en tres a cuatro dosis), o en casos de no contar con la misma, puede utilizarse dexametasona a 0,6mg/kg/día dividido en tres dosis.

En caso de presentación grave al inicio o falta de mejoría clínica, que consiste en persistencia de la fiebre, el no descenso de los reactantes de fase aguda e inestabilidad hemodinámica, se debe considerar el uso de bolos de metilprednisolona a 30 mg/kg/dosis por 3 a 5 días, en consenso con los especialistas.

## **Inmunoglobulina Humana Intravenosa (IGIV) al 5% o al 10%**

Administrar 2 g/kg según el siguiente esquema: iniciar el goteo a 0,01 ml/kg/min y aumentarlo cada 15 minutos hasta alcanzar 0,08 ml/kg/min. Continuar con dicho goteo hasta terminar la cantidad calculada. En caso de inestabilidad hemodinámica o temor a sobrecarga de líquidos, la IGIV se administrará a igual dosis, pero dividido en dos días.

Podría considerarse la administración de una segunda dosis de IGIV ante la falta de respuesta clínica, que consiste en persistencia de la fiebre, el no descenso de los reactantes de fase aguda y la inestabilidad hemodinámica, luego de 36 horas de finalizada la primera infusión, siempre en consenso con los especialistas.

### **Esquema de goteo de IGIV al 5% o al 10%**

- 0,01 ml/kg/min durante 15 minutos, luego aumentar a:
- 0,02 ml/kg/min durante 15 minutos, luego aumentar a:
- 0,03 ml/kg/min durante 15 minutos, luego aumentar a:
- 0,05 ml/kg/min durante 15 minutos, luego aumentar a:
- 0,06 ml/kg/min durante 15 minutos, luego aumentar a:
- 0,07 ml/kg/min durante 15 minutos, luego aumentar a:
- 0,08 ml/kg/min hasta completar la dosis.

Todos los pacientes deben ser evaluados por el equipo multidisciplinario desde el primer momento. En caso de falta de respuesta a esta primera línea de tratamiento, el reumatólogo pediatra evaluará el uso de otros fármacos inmunomoduladores de acuerdo a cada caso.

La terapéutica recomendada consiste en tratamiento de sostén, inmunomoduladores y tratamiento antiagregante y/o anticoagulante. <sup>(20,38,49)</sup>

El inicio y progresión de los inmunomoduladores son consecuencia de la evolución de la enfermedad y de la respuesta terapéutica. Se los recomienda cuando existe fiebre de más de 5 días, anomalía de la arteria coronaria, síndrome de shock tóxico o evidencia de enfermedad progresiva.

La IGIV es el tratamiento de **primera línea** (2 g/kg), y en ocasiones puede ser necesaria una segunda dosis. La **segunda línea** de tratamiento son los corticoides sistémicos (metilprednisolona). Su administración debe ser precoz (24 hs), ante la no respuesta a la IGIV. El factor a tener en cuenta es la persistencia de la fiebre. En los pacientes con fenotipo de EK menores de 12 meses o con afección coronaria, la primera y la segunda línea deben administrarse conjuntamente.

La **tercera línea** de tratamiento son los agentes biológicos. Su elección depende del fenotipo. El infliximab es el indicado para el fenotipo EK. Para la presentación no específica, no existe consenso entre tocilizumab, anakinra o infliximab, prefiriéndose el tocilizumab cuando existe aumento de IL-6 y anakinra con aumento de IL-1. <sup>(15,49)</sup>

Las distintas series publicadas le otorgan al PIMS-C una mortalidad cercana al 2 %, con una alta incidencia de ingresos a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). <sup>(17)</sup>

El diagnóstico y el tratamiento temprano parece conducir a resultados favorables, por lo que es importante para los pediatras a cargo de niños y adolescentes, conocer los criterios diagnósticos y estar atentos a reconocerlos ante el creciente número de casos de COVID-19 en la población paraguaya.

#### b) TRATAMIENTO HEMATOLÓGICO:

El tratamiento antiagregante con ácido acetil salicílico (AAS) está indicado en aquellos casos que se presentan con trombocitosis mayor o igual a 450.000/mm<sup>3</sup> y arterias coronarias normales, hasta la normalización de las plaquetas o 4 semanas después del diagnóstico. También en pacientes con aneurismas coronarios y puntuación Z menor a 10. La dosis recomendada es de 3 a 5 mg/kg/día con un máximo de 80 mg/día. <sup>(15)</sup>

La anticoagulación con enoxaparina se recomienda en pacientes con trombocitosis y fracción de eyección (FE) menor a 35% hasta al menos 2 semanas después del alta. En pacientes con aneurisma coronario y puntuación Z mayor a 10. La dosis recomendada es de 1 mg/kg/dosis cada 12 hs. <sup>(38)</sup>

La correcta evaluación del fenotipo, el perfil hematológico, bioquímico y la evaluación cardiológica permiten evaluar la progresión de la enfermedad y guiar el tratamiento. Por esto, es fundamental establecer un control estricto de los casos, a fin de reconocer aquellos que requieren de análisis laboratoriales y estudios complementarios.

#### c) MANEJO EN CUIDADOS CRITICOS:

##### **Criterios de ingreso a UCIP** <sup>(50-52)</sup>

- 1) Inestabilidad hemodinámica sin compensación a pesar de expansión volumétrica adecuada y/o requerimiento de inicio de drogas vasoactivas.
- 2) Afectación miocárdica con fallo de bomba o taquicardia sostenida, además de clínica o datos ecocardiográficos de insuficiencia cardíaca congestiva. Elevación de enzimas cardíacas medidas en sangre.
- 3) Afectación del estado de conciencia a pesar de restaurar volemia o compensar la hipotensión
- 4) Requerimiento de soporte respiratorio mayor a cánula nasal sumado a aumento del trabajo respiratorio en 8 horas o más de evolución, uso de cánula nasal de alto flujo sin mejoría en 6 horas.
- 5) Falla de dos o más órganos a pesar de instaurar la terapéutica o el soporte adecuados.

##### **Soporte respiratorio**

Desde su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) se debe monitorizar frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno transcutánea por pulsioximetría, trabajo respiratorio, cociente Saturación Transcutánea/Fracción Inspiratoria de Oxígeno (Sa/FiO<sub>2</sub>), índice de ROX [(Sa/FiO<sub>2</sub>)/Frecuencia Respiratoria], gasometría arterial (para el cálculo de la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>).

Realizar radiografía de tórax, teniendo en cuenta que los pacientes tienen cuadros que necesitaron por lo menos oxigenoterapia, para descartar además del compromiso pulmonar, la presencia de cardiomegalia, o edema agudo de pulmón. Se puede utilizar ecografía pulmonar para determinar el patrón predominante en el paciente.

La tomografía axial computarizada (TAC) está recomendada sólo en casos de evolución tórpida o sospecha de complicaciones (como neumonía complicada), y especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

Si el paciente presenta aumento del trabajo respiratorio o hipoxemia que no mejora luego de administrar O<sub>2</sub> suplementario, valorar uso de oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o ventilación no invasiva (VNI), con las medidas de protección adecuadas, siempre clasificando correctamente al paciente dentro del grupo de SDRA leve o fallo hipoxémico leve. <sup>(53-54)</sup>

### **Ventilación Mecánica Invasiva**

Se puede ventilar al paciente con la modalidad mejor conocida por el servicio en el que se encuentra, siempre teniendo en cuenta los parámetros de protección pulmonar:

- Volumen corriente de 6 cc/kp
- Mantener presión meseta <30 cmH<sub>2</sub>O medida en una pausa al final de la inspiración.
- Presión Drive (diferencia entre la presión meseta y la PEEP) <15 cmH<sub>2</sub>O. <sup>(55)</sup>
- Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP) óptima, buscada según la mejor complianza (Volumen Tidal/Presión Drive) del sistema respiratorio. <sup>(56)</sup>
- Mantener SO<sub>2</sub> entre 92–96 % con la menor FiO<sub>2</sub> posible en todo momento (no por encima de 97% en ningún momento), en SDRAP leve y moderado.

Si el paciente se presenta con SDRAP moderado a severo (PaFiO<sub>2</sub> menor que 150 o SaFiO<sub>2</sub> menor que 175) o si no puede mantenerse parámetros dentro de la ventilación protectora pulmonar, se debe iniciar la ventilación con PEEP de 12 a 15 cmH<sub>2</sub>O, disminuyendo el volumen corriente para lograr presión drive menor que 15 cmH<sub>2</sub>O y presión meseta menor que 30 cmH<sub>2</sub>O, sin disminuir el mismo por debajo de los 4 cc/kp. Mantener SO<sub>2</sub> entre 88 y 92% como meta mínima.

Si no presenta mejoría de la oxigenación (PaFiO<sub>2</sub> menor que 150 o SaFiO<sub>2</sub> menor que 175) y/o complianza pulmonar, considerar realización de maniobras de reclutamiento alveolar (posición en prono o reclutamiento en escalera, según la técnica de Hodgson o similar). <sup>(57)</sup>

### **Soporte Hemodinámico**

Se encuentra bien determinado que la presentación de PIMS puede ser una falla cardiovascular, por lo que en muchos casos se deberá tomar decisiones de soporte cardiovascular. <sup>(58-59)</sup>

En todos los casos se deberá realizar un examen físico completo, que incluya: frecuencia cardíaca (FC), presión arterial (PA) no invasiva, cualidades del pulso, temperatura y color de miembros, relleno capilar, diuresis, estado mental, presencia de hepatomegalia, presencia de rales crepitantes, electrocardiograma continuo, índice de shock, saturación de O<sub>2</sub>. En los pacientes más graves se sugiere realizar un acceso venoso central y otro arterial para medición de PA invasiva, monitorización de SvcO<sub>2</sub> y gasto cardíaco.

En cuanto al examen laboratorial se deberá solicitar estado ácido–básico y lactato sérico, además de medición de NT-proBNP y enzimas cardíacas, incluyendo troponina I.

Radiografía de tórax para evaluar silueta cardíaca y la presencia de infiltrados pulmonares.

Electrocardiograma al ingreso: Puede mostrar alteraciones sugestivas de afectación miopericárdica con disminución del voltaje, anomalías del segmento ST y onda T. Se han descrito diversos grados de bloqueo auriculoventricular, arritmias supraventriculares y ventriculares. Pueden observarse también alteraciones sugestivas de tromboembolismo pulmonar. La prolongación del intervalo QTc es un hallazgo ampliamente descrito ya sea por efecto farmacológico o por afectación directa.

Ecocardiografía Doppler para valorar función ventricular, afectación valvular o del miocardio, derrame pericárdico, vasculitis coronarias que causen inflamación, dilatación o ectasias y para descartar hipertensión pulmonar.

Resulta de capital importancia y de gran ayuda en el tratamiento del cuadro la realización de ecocardiografía al pie del paciente (POCUS), valorando la hemodinámica de manera dinámica, realizando medición de diámetro, colapsabilidad o distensibilidad de la vena cava inferior, según sea el caso, valoración del agua extravascular pulmonar y función ventricular tanto derecha como izquierda.<sup>(60)</sup>

En este sentido se podrían encontrar varios escenarios: diversos grados de disfunción ventricular, shock cardiogénico, o, en todo caso, shock séptico, ya sea por la infección propia del virus o por infecciones agregadas durante el curso de la enfermedad.

Los pacientes con PIMS pueden presentarse deshidratados por las importantes pérdidas gastrointestinales previa a la consulta, pero también podrían tener una falla de bomba, por esto en la fase inicial de resucitación se debe evaluar siempre la necesidad de realizar cargas (hipotensión o alteración de la perfusión periférica) con cristaloides isotónicos (10 - 20 ml/kg) guiada por la respuesta clínica (hasta 40 – 60 ml/kg o datos de sobrecarga) y por ecocardiografía (POCUS), siempre teniendo en cuenta que el paciente crítico requiere un control minucioso de los ingresos hídricos, evitando en todo momento el balance hidrosalino positivo mayor que 100 cc/kg luego de la resucitación inicial, especialmente dentro de las primeras 72 horas. En este contexto, luego de la resucitación inicial se deberá considerar incluso los líquidos de mantenimiento, tratando de restar la cantidad previa ya recibida y ajustando, si es necesario, diariamente todos los ingresos para mantenerlos cerca o por debajo de las necesidades basales de cada paciente según la evolución clínica, ya que se asocia con peor evolución pulmonar y morbimortalidad. Se recomienda utilizar cristaloides, líquidos isotónicos, no almidones ni gelatinas.

En algunos casos podría ser necesaria la utilización de drogas vasoactivas, por lo que lo más importante será determinar el perfil fisiopatológico de la falla encontrada:

	<b>Insuficiencia Cardíaca</b>	<b>Shock Cardiogénico</b>	<b>Shock Séptico con RVS elevada</b>	<b>Shock Séptico con RVS baja</b>
<b>Precarga</b>	Elevada (relativa)	Elevada (relativa)	Disminuida o normal	Disminuida o normal
<b>Inotropismo (Bomba)</b>	Disminuida	Disminuida	Disminuida	Disminuida o normal
<b>Resistencia Vasular Periférica</b>	Normal	Elevada	Elevada	Muy disminuida
<b>Tratamiento Inicial</b>	Restricción Hídrica + Diuréticos	Restricción Hídrica + Diuréticos + Inotrópicos Positivos +/- Vasodilatadores	Evaluar necesidad de fluidoterapia +/- Inotrópicos positivos +/- Vasodilatadores	Evaluar necesidad de fluidoterapia + Vasopresores

En el shock con resistencia vascular periférica elevada, la droga de elección es la adrenalina a dosis bajas (0,05 a menos que 0,3 gamma), aunque también se puede utilizar otras drogas con efecto inotrópico positivo, si no se cuenta con la misma, como podrían ser la dopamina (a dosis de 5 a menos de 10 gamma) o la dobutamina (de 5 a 10 gamma) y en casos con presión arterial normal y como droga secundaria, milrinona (0,375 a 0,9 gamma), controlando la aparición de hipotensión arterial. <sup>(60)</sup>

En el shock con resistencias vasculares sistémicas bajas, se recomienda el uso de noradrenalina (dosis de 0,05 hasta 1 gamma) monitoreando constantemente la perfusión vascular periférica y la perfusión de órganos diana, en caso de mejorar la presión arterial pero no así la bomba cardíaca habría que considerar la necesidad de combinar con una droga inotrópica. <sup>(60)</sup>

En pacientes con shock cardiogénico, la droga de elección es la milrinona por su doble efecto inotrópico y vasodilatador, sin embargo, podría utilizarse dobutamina y/o adrenalina a las dosis adecuadas para un efecto inotrópico. <sup>(61)</sup>

Podría considerarse el uso de hidrocortisona en caso de shock refractario a catecolaminas y antecedentes que hagan sospechar de una insuficiencia adrenal. <sup>(60)</sup>

Corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato, se deberá plantear luego de considerar la correcta expansión volumétrica, adecuada titulación de las drogas vasoactivas, así como también la adecuación en los valores de hemoglobina y hematocrito, y la presencia de un pH <7,20 en gasometría. No se recomienda la corrección con valores de pH mayores ya que no se encontró mejoría en la mortalidad con su uso en esas situaciones y tal vez algunos casos de complicaciones con edema cerebral por uso inadecuado de bicarbonato.

Considerar transfusión de concentrado de glóbulos rojos (CGR) en pacientes con valores menores de 10 g/dl cuando la hemodinamia se encuentre aún descompensada a pesar de haber recibido volúmenes adecuados y haber titulado a la dosis correcta las drogas, aún persista con taquicardia, acidosis metabólica, o en pacientes con valores menores que 7 g/dl. <sup>(60)</sup>

## **Soporte Hidroelectrolítico**

En caso de no haber contraindicación absoluta, iniciar alimentación enteral dentro de las 24 a 48 horas del ingreso. Monitorizar la función renal, se puede utilizar algún score diagnóstico, como el *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) o la *Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease* (pRIFLE), y según dicha evaluación, ante estado de injuria renal iniciar de manera precoz terapia de reemplazo renal en los casos en los que esté indicada. Las **indicaciones directas son**: hiperkalemia que cause arritmias, anuria y/o injuria renal aguda objetivable, acidosis refractaria y sobrecarga hídrica que no responda a diuréticos. No hay un método más recomendable que otro en estos momentos, por lo que la decisión se deberá tomar según las posibilidades de cada servicio. <sup>(62-63)</sup>

## **CRITERIOS DE ALTA**

Ante la falta de consenso sobre los criterios para el alta, es importante evaluarlo en forma multidisciplinaria entre los especialistas tratantes del paciente <sup>(20)</sup>.

### A tener en cuenta:

- Estabilidad cardiaca y hemodinámica, sin requerimiento de inotrópicos.
- Saturación de O<sub>2</sub> mayor a 92%, sin requerimiento suplementario.
- Apirexia por al menos 48 horas.
- Adecuada ingesta por vía oral.
- Reactantes de fase aguda en descenso continuo.
- En los casos de afectación pulmonar: mejoría o normalización de imágenes.

### Con respecto a la medicación y el seguimiento al alta <sup>(34)</sup>:

- El seguimiento debe ser multidisciplinario, y según complicaciones y uso de medicación.
- **Escenario 1A:** control estricto en 48 horas+ con biomarcadores, luego espaciar controles según evolución clínica o valorar clasificación como otro “escenario”, según clínica y/o laboratorio.
- **Escenario 1B a 4:** continuar con prednisona vía oral a 2 mg/kg/día dividido en 2 o 3 dosis en descenso progresivo hasta completar 3 a 4 semanas, AAS 3-5 mg/kg/día en 1 dosis por 4 semanas. Seguimiento por consultorio en forma semanal o quincenal, de acuerdo a evolución, con laboratorios. Ecocardiografía a las semanas 4 y 8, y posteriormente según presencia de complicaciones.
- **Observación:** valorar anticoagulación vía oral o enoxaparina con Hematología en casos de: trombocitosis y fracción de eyección (FE) menor a 35% hasta al menos 2 semanas después del alta, y en pacientes con al menos un aneurisma coronario de gran tamaño o aneurisma múltiples o complejos, o aneurisma con obstrucción coronaria, y en casos de trombosis documentada.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Sankaran D, Nakra N, Cheema R, Blumberg D, Lakshminrusimha S. Perinatal SARS-CoV-2 Infection and Neonatal COVID-19: A 2021 Update. *NeoReviews* 2021;22; e284-295.
- 2) Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154.
- 3) Organización Mundial de la Salud (OMS). Intervención del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre el 2019-nCoV del 11 de febrero de 2020. 11 de febrero de 2020. <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- 4) Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-chinajoint-missionon-covid-19-final-report.pdf>
- 5) Worldometer (2020). Age, sex, existing conditions of COVID-19 cases and deaths. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-age-sex-demographics/>
- 6) Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021;18:1–16.
- 7) Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidancepaediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>
- 8) Información para las familias respecto al comunicado interno: “Alerta sobre casos de shock pediátrico”. Difundido en redes sociales. Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/informacion-las-familias-respecto-al-comunicado-interno-alerta-sobre-casos-shock-pediatrico>
- 9) 2020 Health Alert #13: Pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19. Disponible en: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>
- 10) Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020 May 23;395(10237):1607-1608.
- 11) Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol.* 2020 May 23:101232.
- 12) Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. Published May 14, 2020. Accessed May 22, 2020. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- 13) World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 2020. Available in: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- 14) Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 Jul 21;324(3):259-269.

- 15) Taffarel P, Jorro Barón F, Rodríguez AP, Widmer C, Meregalli C. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, relacionado con COVID-19: actualización a propósito de la presentación de 2 pacientes críticos. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1): e26-e35.
- 16) Lou B, Li TD, Zheng SF, Su YY, Li ZY, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J.* 2020 Aug 27;56(2):2000763.
- 17) Rodríguez-Herrera R, Rivera Díaz M. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes. *Rev Latin Infect Pediatr* 2020;33 (3):115-118.
- 18) Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):334-346.
- 19) <https://www.spp.org.py/wp-content/uploads/2020/06/Manifestaciones-del-S%C3%ADndrome-Inflamatorio-Multisist%C3%A9mico-asociado-a-COVID-19.pdf>
- 20) Departamento de Pediatría del Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Guía de manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Covid-19. Versión 1. Febrero 2021.
- 21) World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific Brief. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- 22) Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
- 23) Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis/hcp/index.html>
- 24) Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 14;69(32):1074-1080.
- 25) Ulloa-Gutiérrez R, Ivankovich-Escoto G, Yamazaki-Nakashimada MA. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico. *Rev. Chil. Infectol.* [Internet]. 2020 Jun;37(3):199-201.
- 26) Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):347-358.
- 27) Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation.* 2020 Aug 4;142(5):429-436.
- 28) Fuchs S, Yamamoto L, editors. APLS: The Pediatric Emergency Medicine Resource. American Academy of Pediatrics, American College of Emergency Physicians and Jones and Bartlett Learning; 5th ed. Sudbury, MA: 2012.

- 29) Rodríguez-Smith JJ, Verweyen EL, Clay GM, Esteban YM, de Loizaga SR, Baker EJ, et al. Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jun 8. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00139-9.
- 30) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020 Feb;46(Suppl 1):10-67.
- 31) Pignatelli R, Antona CV, Rivera IR, Zenteno PA, Acosta YT, Huertas-Quiñones M, et al. Pediatric multisystem SARS COV2 with versus without cardiac involvement: a multicenter study from Latin America. *Eur J Pediatr*. 2021 Apr 1:1–10.
- 32) Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021 Apr 6:e210630.
- 33) Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC, Rodrigues-Santos G, Figueiredo EADN, Jacques ML, Zeitel RS, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 May-Jun;97(3):354-361.
- 34) Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Uribe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Saráchaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jan;40(1):e1-e6.
- 35) Del Greco G, Brady K, Clark B, Park H. A Novel Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *Pediatr Emerg Care*. 2020 Oct;36(10):500-504.
- 36) Toubiana J, Levy C, Allali S, Jung C, Leruez-Ville M, Varon E, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome: a retrospective matched case-control study, Paris, France, April to May 2020. *Euro Surveill*. 2020 Dec;25(48):2001813.
- 37) Fernández-Sarmiento J, De Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias López MDP, Palacio G. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paediatr Open*. 2021 Feb 4;5(1):e000894.
- 38) Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, 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 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):e13-e29.
- 39) Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021 Jan;41(1):19-32.

- 40) McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):11-22.
- 41) Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):23-34.
- 42) DeBiasi RL. Immunotherapy for MIS-C - IVIG, Glucocorticoids, and Biologics. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):74-75.
- 43) Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome>
- 44) Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Feb 13;10(1):34-48.
- 45) Malin JJ, Suárez I, Priesner V, Fätkenheuer G, Rybniker J. Remdesivir against COVID-19 and Other Viral Diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Oct 14;34(1):e00162-20.
- 46) Amirian ES, Levy JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health*. 2020 Mar 27;9:100128.
- 47) Asociación Española de Pediatría. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>
- 48) Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, Cimaz R, Paolera SD, Filocamo G, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2021 Feb 8;47(1):24.
- 49) Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national 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*. 2021 Feb;5(2):133-141.
- 50) De la Oliva P, Cambra-Lasaosa FJ, Quintana-Díaz M, Rey-Galán C, Sánchez-Díaz JI, Martín-Delgado MC, et al. Guías de ingreso, alta y triage para las unidades de cuidados intensivos pediátricos en España. *An Pediatr (Barc)* 2018;88(5):287.e1-288.e11.
- 51) De Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Slocker Barrio M, Bustinza Arriortua A, Jordán García I, Menéndez Suso JJ, et al. Documento De Manejo Clínico Del Paciente Pediátrico Con Infección Por SARS-COV-2 En Cuidados Intensivos. [Internet]. SECIP Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2021. <https://secip.com/manejo-clinico-del-paciente-pediatrico-con-infeccion-por-sars-cov-2-en-cuidados-intensivos/>

- 52) Khon-Loncarica G, Fustiñana A, Díaz-Rubio F, Jaramillo-Bustamante JC, González- Dambrauskas S, Vázquez-Hoyos P, et al. Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y niños y adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e514-e526.
- 53) Salameh JP, Leeflang MM, Hooft L, Islam N, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 30;9:CD013639.
- 54) Pontone G, Scafuri S, Mancini ME, Agalbato C, Guglielmo M, Baggiano A, et al. Role of computed tomography in COVID-19. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021 Jan-Feb;15(1):27-36.
- 55) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al.
- 56) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747-55.
- 57) Pintado MC, de Pablo R, Trascasa M, Milicua JM, Rogero S, Daguerre M, et al. Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: a randomized controlled pilot study. *Respir Care*. 2013 Sep;58(9):1416-23.
- 58) Medina Villanueva A, Pilar Orive FJ, Grupo de Trabajo de Respiratorio SECIP. Manual de ventilación mecánica pediátrica y neonatal. 4ta ed. Tesale Ediciones. Oviedo: 2016.
- 59) Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):78-88.
- 60) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, 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.
- 61) Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, et al. Association Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018 Mar 1;172(3):257-268.
- 62) Bronicki RA, Taylor M, Baden H. Critical Heart Failure and Shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Aug;17(8 Suppl 1):S124-30.
- 63) Wang X, Chen X, Tang F, Luo W, Fang J, Qi C, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jan;36(1):163-169.
- 64) Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Dec;24(6):48