

Casos severos de MIS-C o refractario a tratamiento inicial.

La elección de inicio de tratamiento en el paciente con MIS-C depende de la gravedad de presentación del cuadro clínico. Aquellos pacientes bajo sospecha de MIS-C sin manifestaciones que pongan en peligro la vida deben someterse a una evaluación diagnóstica, para descartar otras posibles causas antes de iniciar el tratamiento inmunomodulador. Esto con la finalidad de evitar el uso de terapias potencialmente dañinas en pacientes que no tienen MIS-C ⁽²⁾.

Para definir un caso severo de MIS-C se debe cumplir con la definición de caso y cualquier criterio de ingreso a UCIP: evidencia de disfunción / lesión orgánica y que requiera apoyo respiratorio o cardiovascular ⁽⁴⁾. Se considera que tiene una enfermedad refractaria cuando pese al manejo inicial inmunomodulador, el paciente con MIS-C persiste con fiebre y/o afección significativa de órganos diana (Tabla 1).

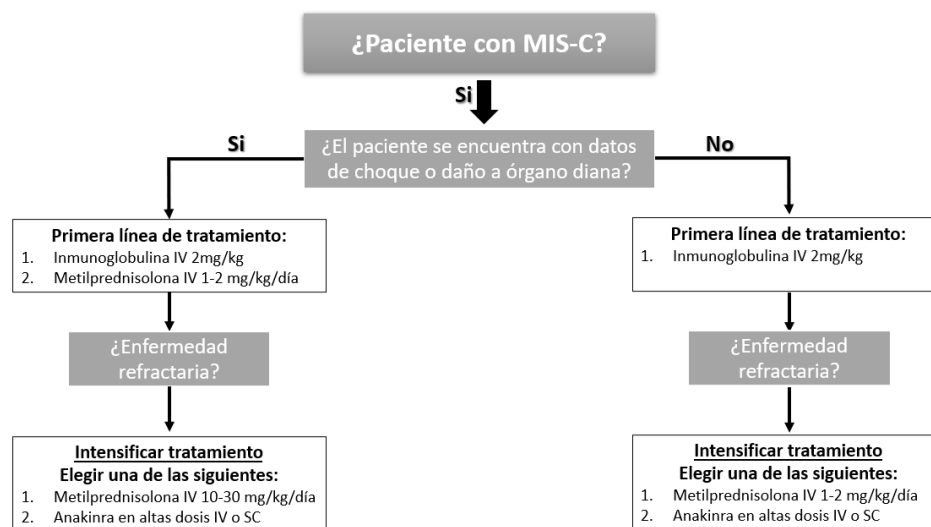
Tabla 1. Uso sugerido de inmunomodulación en COVID-19 grave.
Evidencia de estado de hiperinflamación • Fiebre sostenida o recurrente • Hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía • Niveles elevados de Ferritina y/o PCR • Hipofibrinogenemia • Elevación de IL-6 u otras citocinas proinflamatorias
Deterioro progresivo o evidencia de falla orgánica • Alteraciones cardíacas: pro-BNP o trombina elevada, inestabilidad hemodinámica persistente que no responde a apoyo vasopresor, lactato elevado, evidencia de cardiomiopatía por electrocardiograma, arritmias. • Alteraciones respiratorias: PaO₂/FiO₂ alterado, aumento de los requerimientos de O₂ rápidamente progresivo. • Evidencia de coagulopatía: dímero D elevado, trombocitopenia, TP y TPT prolongado. • Alteración del estado mental. • Disminución del aclaramiento de creatinina.

Montaño-Luna VE y cols. Actualización del manejo de COVID-19 en pediatría, Revista mexicana de pediatría, Vol. 88, No. 1 Enero-Febrero 2021, doi: 10.35366/99417

Ante estos casos es necesario intensificar el tratamiento, múltiples estudios sugieren el uso de esteroides a dosis altas o el empleo de antagonistas de receptor de IL-1 e IL-6. No se aconseja emplear una segunda dosis de IVIG en pacientes con enfermedad refractaria a tratamiento inicial, ya que han presentado mayor riesgo de complicaciones, como anemia hemolítica y sobrecarga de volumen (Figura1) ⁽²⁾.

Se necesitan ensayos para establecer el tratamiento óptimo según los agentes disponibles y de fácil acceso en cada unidad hospitalaria. Se debe tomar en cuenta también la preferencia del médico tratante y la experiencia que se tenga en la institución empleando las diferentes opciones de tratamiento ⁽³⁾.

Figura 1. Algoritmo inicial de tratamiento inmunomodulador del síndrome inflamatorio multisistémico en niños.



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.

A continuación, se mencionan los medicamentos que han sido utilizados como terapia de rescate en pacientes con MIS-C, los beneficios y contraindicaciones que se han visto en cada uno de ellos, y cual es el mas recomendado para su empleo según la bibliografía citada para la elaboración de esta guía de practica clínica. Se aconseja que el inicio de estas terapias sea discutido por un grupo multidisciplinario que incluya a reumatólogos pediatras.

Bloqueo de IL-1.

El prototipo de medicamento utilizado para el bloqueo de IL-1 en pacientes con MISC es Anakinra, fue seleccionado como un candidato lógico desde los primeros días de la pandemia, ya que se había probado previamente, con resultados alentadores, en otras situaciones hiperinflamatorias, incluido el síndrome de activación de macrófagos que complica la sepsis bacteriana y el síndrome de liberación de citocinas observado durante la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico antitumoral (CAR) ⁽⁶⁾.

En pediatría se encuentra indicado en casos de neumonía grave con reacción hiperinflamatoria por SARS-Cov-2, en síndrome de activación de macrófagos y en enfermedad de Kawasaki refractaria a inmunoglobulina/corticoides ⁽¹⁾. Anakinra también puede considerarse como un agente ahorrador de esteroides en pacientes con contraindicaciones para ciclos prolongados de glucocorticoides y pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus ⁽²⁾. En la actualidad la mayoría de los estudios sobre el uso de Anakinra en el

tratamiento de infecciones graves por SARS-COV-2, son en población adulta; demostrando una reducción de la mortalidad tras el inicio de tratamiento, comparado con terapéuticas convencionales y el uso de esteroides sistémicos. El efecto benéfico de Anakinra a sido mayormente observado en pacientes con una respuesta hiperinflamatoria o con concentraciones de PCR mayores de 100 mg/dl ⁽⁶⁾.

Anakinra es un polipéptido recombinante antagonista del receptor de la interleuquina-1 (IL-1), producido en células de Escherichia Coli, que inhibe la acción biológica de la IL-1 bloqueando competitivamente la unión de la IL-1 con su receptor, que se expresa en numerosas células de las que destacan, respecto a neumonía por COVID-19, los neumocitos tipo II. La IL-1 es una citoquina proinflamatoria implicada en la patogenia de diferentes enfermedades especialmente con un componente autoinflamatorio.

La administración de Anakinra es subcutánea, aunque se ha empleado por vía endovenosa en casos graves. Tiene una vida media corta, con una acción rápida y no se ha asociado a incremento de riesgo de sobreinfección bacteriana. La dosis recomendada en niños es de 2 mg/kg/día durante 5-14 días, según respuesta clínica (Tabla 2) ⁽¹⁾.

El uso de un glucocorticoide en combinación con Anakinra no cambió la probabilidad de supervivencia, pero provocó una disminución más rápida de los reactantes de fase aguda en los pacientes que respondieron ⁽⁷⁾.

Tabla 2. Dosis, precauciones y administración de inmunomoduladores.

FARMACO	DOSIS	DILUCION	EFFECTOS SECUNDARIOS	PRECAUCIONES
Anakinra (Anti-IL1)	SUBCUTANEO: 2 mg/kg/día con ascenso progresivo hasta 8 mg/kg/día, cada 12 horas (dosis máxima 400 mg/día). INTRAVENOSO: <u>Pauta 1:</u> 2 mg/kg/día con ascenso progresivo hasta 8 mg/kg/día, en dosis cada 12 horas. <u>Pauta 2:</u> Pacientes <20 kg dar dosis inicial de 2 mg/kg/dosis, seguido de 0.02 ml/kg/hora en infusión continua. Paciente > 20 kg dosis inicial de 2 mg/kg/dosis, seguido de 0.01 ml/kg/hora en infusión continua.	En caso de uso intravenoso, diluir en solución fisiológica al 0.9% con una concentración de 5-35 mg/ml.	Se ha asociado a mayor riesgo de infecciones graves, principalmente celulitis y neumonía. Alteraciones hematológicas como leucopenia, neutropenia y plaquetopenia. Reacción en el sitio de aplicación, eritema y edema en las primeras dosis.	Monitorizar transaminasas.

FORMA SOLUBLE DEL RECEPTOR ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO UROKINASA (suPAR): es un biomarcador que refleja la activación de una respuesta inmunitaria en el paciente y está involucrado en la respuesta inflamatoria. Se ha descubierto que sus niveles elevados en pacientes con infección por SARS-COV-2 predicen una rápida progresión a SDRA e incremento de la morbilidad.

Estudios de la efectividad del uso de Anakinra en pacientes con COVID-19 grave, proponen su medición para determinar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, su realización es de difícil acceso en la mayoría de los centros hospitalarios y laboratorios de México ⁽⁵⁾.

Análisis del uso de Anakinra en el tratamiento de MIS-C: no se cuenta al momento con suficientes estudios, que abarquen una población considerable de pacientes pediátricos para el uso de esta terapia de manera habitual. Se ha visto adecuada respuesta en pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19, para disminuir la progresión a SDRA y la necesidad de ventilación mecánica. Por lo que se aconseja que su uso sea una decisión tomada por un equipo multidisciplinario ante un paciente con riesgo incrementado de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), bajo el contexto de ensayo clínico controlado.

Bloqueo anti-TNF.

Se propuso el uso de Infliximab en el tratamiento de MIS-C sin embargo su experiencia en pediatría es limitada. Su uso

en el tratamiento de EK asociada a MIS-C resistente a inmunoglobulina mostró una rápida evolución a la mejoría, sin embargo, no modificó el pronóstico a nivel coronario a largo plazo ⁽¹⁾. Estudios recientes del manejo de EK con infliximab asociado a inmunoglobulina y aspirina en dosis altas, muestran que no hay una reducción de la resistencia al tratamiento con inmunoglobulina, pero si se redujo la duración de la fiebre, algunos marcadores de inflamación y la puntuación de z-core (puntuación Harada) de la arteria coronaria descendente anterior izquierda; sin embargo, estos estudios no hablan de la EK asociada a MIS-C ⁽⁹⁾.

PUNTUACIÓN HARADA: Dentro de la evaluación ecocardiográfica de las arterias coronarias, se introduce el concepto de z-score que consiste en comparar el diámetro de la arteria coronaria con el área de superficie corporal total y medir la desviación estándar del promedio en unidades Z. Según esto definimos un z-score menor de 2 como normal y patológico si es mayor de 2.5, con características de "dilatación" o "aneurisma" respectivamente. Esta clasificación tiene en cuenta el tamaño del cuerpo del niño ya que cambios en el peso y la talla del niño altera la categoría de riesgo.

En las guías referidas de la AHA 2017 se propone la clasificación de las anomalías coronarias basadas solo en el Z-score sin tener en cuenta los diámetros internos absolutos de las coronarias.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-ratón de subclase IgG1 contra el factor de necrosis tumoral alfa (FNTα), obtenido mediante tecnología de ADN recombinante. El TNFα es una citocina proinflamatoria e inmunorreguladora que cuando se sobreexpresa media la inflamación crónica en enfermedades. El mecanismo de acción del Infliximab no se conoce por completo; neutraliza la actividad biológica del TNFα al unirse con elevada afinidad y especificidad éste en la membrana celular y en el suero e inhibir la unión a sus receptores efectores. Además, las células que expresan el TNFα unido a su membrana pueden ser lisadas por el complemento o por células efectoras cuando se une Infliximab y forma complejos estables con el TNFα humano, un proceso que ocurre paralelamente a la pérdida de bioactividad ⁽⁹⁾.

La seguridad de usar Infliximab en edades pediátricas es una preocupación constante durante el tratamiento de EK refractaria. Se ha estudiado el porcentaje de reacciones adversas en otras enfermedades crónicas distintas a EK, reportando que la frecuencia de efectos adversos durante el tratamiento con Infliximab es del 28% para la artritis reumatoide, 32% para las enfermedades inflamatorias del intestino y 22.5% para la psoriasis. Entre los pacientes con MIS-C de tipo EK refractaria que reciben Infliximab el riesgo de efectos adversos es menor que en otras enfermedades porque los pacientes no recibieron tratamiento con Infliximab repetidamente ⁽⁹⁾. Sin embargo, la asociación española de pediatría no autoriza su uso en niños menores de 6 años; aunque en Japón se ha usado para el manejo de EK durante varios años, en todos los rangos de edad que predominan para esta patología y con adecuada respuesta (Tabla 3).

Tabla 3. Dosis, precauciones y administración de inmunomoduladores.

FARMACO	DOSIS	DILUCION	EFFECTOS SECUNDARIOS	PRECAUCIONES
Infliximab (Anti-TNFα)	5 mg/kg	Diluir volumen de dosis total en 250 ml de solución fisiológica y administrar en 2 horas.	Reacción anafiláctica e incremento del riesgo de sobreinfección.	Valorar premedicar con antihistámico y corticoide para evitar reacción infusional.

Análisis del uso de Infliximab en el tratamiento de MIS-C: Se ha demostrado una adecuada respuesta al tratamiento de MIS-C de tipo EK, al reducir la duración de la fiebre y disminución de reactantes de fase aguda. Sin embargo, no se ha demostrado disminuir el riesgo de aneurismas coronarios en pacientes con MIS-C; con disminución de la puntuación Harada en pacientes que no responden a la terapia inicial con inmunoglobulina y con enfermedad de Kawasaki no asociada a MIS-C. Por lo que se sugiere su uso basado en la opinión de un grupo multidisciplinario ante un paciente con MIS-C de tipo EK que no responde a tratamiento inicial y con puntuación Harada mayor a 2 en el ecocardiograma inicial, bajo el contexto de ensayo clínico controlado.

Bloqueo IL-6.

La interleucina IL-6 es un pleiotrópico, una citocina proinflamatoria producida por una variedad de tipos de células, incluidos los linfocitos, monocitos y fibroblastos. La infección por SARS-CoV-2 induce una producción de IL-6

desde las células epiteliales bronquiales. La inflamación sistémica y falla respiratoria asociada con COVID-19 está asociada a un aumento en la liberación de citocinas traducido en niveles elevados de IL-6 en sangre ⁽⁸⁾.

Existen dos tipos de inhibidores de IL-6 aprobados: anticuerpos monoclonales antirreceptor de IL-6 (tocilizumab y sarilumab) y los anticuerpos monoclonales anti-IL-6 (siltuximab).

Tocilizumab: Es un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de interleucina-6. Se ha utilizado en el manejo de neumonía grave asociada a infección por SARS-Cov-2, sin embargo, se contraindica su uso en presentaciones de tipo EK ya que podría acelerar la formación de aneurismas coronarios. Las pautas de uso de muestran en la Tabla 4 ⁽¹⁾.

Se busca implementar de manera temprana ante casos de pacientes con enfermedad moderada, buscando frenar la tormenta de citocinas y reducir el riesgo de requerir ventilación mecánica. Sin embargo, Tocilizumab por sí solo no ha mostrado reducir el riesgo de intubación o la muerte

en pacientes hospitalizados moderadamente enfermos con Covid-19 ⁽¹⁰⁾.

En junio del 2021 la FDA emitió la autorización para el uso de emergencia de Tocilizumab en el tratamiento de adultos hospitalizados y pacientes pediátricos mayores de 2 años de edad con COVID-19 que recibieron esteroides sistémicos y requieren oxígeno suplementario para mantener saturaciones por arriba de 92%, ventilación mecánica no invasiva o invasiva, u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Administrado en conjunto con corticoesteroides, Tocilizumab, mostro una disminución del riesgo de mortalidad tras 28 días, redujo el tiempo de hospitalización en días y disminuyó la progresión de dificultad respiratoria a requerir soporte con ventilación

mecánica. Sin embargo, la FDA no autoriza el uso de inhibidores de receptor de IL-6 como tratamiento habitual de COVID-19 ⁽¹¹⁾.

Análisis del uso de Tocilizumab en el tratamiento de MIS-C: Cuando se usa para tratar COVID-19 para la población autorizada, los beneficios conocidos y potenciales de Tocilizumab superan los riesgos conocidos y potenciales del medicamento. Se aconseja su uso ante pacientes con clínica moderada-grave, en quienes no se ha mostrado respuesta esperada tras el inicio de esteroide sistémico, que continúan requiriendo apoyo de oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva o no invasiva. Siempre analizando los riesgos beneficios con un grupo multidisciplinario.

Tabla 4. Dosis, precauciones y administración de inmunomoduladores.

FARMACO	DOSIS	DILUCION	EFFECTOS SECUNDARIOS	PRECAUCIONES
Tocilizumab (Anti-receptor de IL6)	<u>Dosis única:</u> < 30 kg dar 12 mg/kg >30 kg dar 8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg)	<30 kg: diluir en 50 ml de solución fisiológica. >30 kg: diluir en 100 ml de solución fisiológica. *Administrar en 1 hora.	Reacción anafiláctica e incremento del riesgo de sobreinfección.	Vigilar datos de infección y sepsis, evitar elevación de PCR. No usar si presenta plaquetas <100,000, <500 neutrófilos o GTP >3 veces su valor normal.

BIBLIOGRAFIA.

1. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS).
2. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. Arthritis & Rheumatology, Vol. 73, No. 4, April 2021, pp e13–e29. DOI 10.1002/art.41616. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41616/abstract>
3. LI JIANG, KUN TANG, ET AL. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis 2020; 20: e276–88. Published Online August 17, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
4. CHILDREN'S MINESOTA. MIS-C: Clinic-Diagnostic/Dispo recs for Suspected Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (Age <21 years). Clinic guidelines, Enero del 2021.
5. EVDOXIA KYRIAZOPOULOU, ET AL. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nature Medicine | VOL 27 | October 2021 | 1752–1760 | www.nature.com/naturemedicine

6. 4TH DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS (E KYRIAZOPOULOU MD, M KYPRIANOU BSC, PROF E J GIAMARELLOSBOURBOULIS MD). Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. Published Online www.thelancet.com/rheumatology August 9, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00216-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00216-2)
7. MARCO GATTORNO, MD, CENTER FOR AUTOINFLAMMATORY DISEASES AND IMMUNODEFICIENCIES. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.024>
8. VICTORIA EUGENIA MONTAÑO-LUNA,* MARÍA GUADALUPE MIRANDA-NOVALES. Actualización del manejo clínico de COVID-19 en pediatría: a un año de pandemia. Revista mexicana de pediatría, Vol. 88, No. 1 Enero-Febrero 2021, doi: 10.35366/99417
9. HIROSHI MASUDA MD, ET AL. Infliximab for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan. The Journal of Pediatrics, 2017 Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.013>
10. J.H. STONE, M.J. FRIGAULT, N.J. SERLING-BOYD. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. This article was published on October 21, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
11. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug for Treatment of COVID-19. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-treatment-covid-19?utm_medium=email&utm_source=govdelivery