

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN
HOSPITAL GENERAL TIJUANA
DEPARTAMENTO D ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Título de la investigación:

“Uso de inmunoglobulina intravenosa y glucocorticoides como parte del tratamiento del
Síndrome inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C)”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en Pediatría

P R E S E N T A

Dra. Vanessa Jareth Haro Olmos

Mexicali, Baja California

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN



Título de la investigación:

“Uso de inmunoglobulina intravenosa y glucocorticoides como parte del tratamiento del
Síndrome inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C)”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en Pediatría

P R E S E N T A

Dra. Vanessa Jareth Haro Olmos

Mexicali, Baja California

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN



Título de la investigación:

“Uso de inmunoglobulina intravenosa y glucocorticoides como parte del tratamiento del
Síndrome inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C)”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en
PEDIATRÍA

P R E S E N T A

Dra. Vanessa Jareth Haro Olmos

DIRECTORAS DE MONOGRAFIA

Dra. María Victoria García Noriega y Dra. Grecia Carolina Taboada Pérez

Mexicali, Baja California

DR. CLEMENTE HUMBERTO ZUÑIGA GIL
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DR. FRANCISCO ALEJANDRO GUTIÉRREZ MANJARREZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ÓSCAR ARMENTA ELANES
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA

DRA. MARÍA VICTORIA GARCÍA NORIEGA
PROFESOR DEL CURSO DE PEDIATRÍA

DRA. MARÍA VICTORIA GARCÍA NORIEGA Y DRA. GRECIA CAROLINA TABOADA
PÉREZ

ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN

VANESSA JARETH HARO OLMOS
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN PEDIATRÍA

AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicarle este trabajo y agradecer profundamente a mi madre y mi padre (QEPD) por haberme apoyado en este camino desde el inicio de mi carrera. Ya que fueron el pilar que me sostuvo, me oriento y me dio ánimos en los días que parecían más difíciles que el resto. Gracias infinitas.

También un agradecimiento especial a mis docentes y adscritos de Hospital General de Tijuana que me han brindado su conocimiento y su apoyo, en especial a las doctoras García Noriega y Taboada por asesorarnos en este proyecto y responder nuestras dudas, muchas gracias.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	9
RESUMEN	11
INTRODUCCION	12
OBJETIVOS	13
JUSTIFICACION	13
MARCO TEORICO	14
METODOS	18
TRATAMIENTO:	19
CONCLUSIONES	21
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	22
ANEXOS	26
ALGORITMOS	29

RESUMEN

El uso de inmunoglobulina intravenosa como parte del tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) se limita a múltiples series de casos en los que aproximadamente 70 a 95% fueron tratados con IgIV, de los cuales la mayoría recuperaron función cardíaca y presentaron evidente mejoría. [1,2,3,4,5,6,7,9].

De igual forma el manejo con glucocorticoides para MIS-C se respalda en múltiples series de casos en los que aproximadamente del 50 al 60% de los pacientes fueron tratados con glucocorticoides, recuperándose en su mayoría rápidamente [10,11,12].

La terapia combinada de estos fármacos se asoció a una menor necesidad de terapia inmunomoduladora complementaria en comparación con IgIV sola y menor necesidad de apoyo hemodinámico. [9,10]

USO DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA Y GLUCOCORTICOIDES COMO PARTE DEL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (MIS-C)

INTRODUCCION

El uso de inmunoglobulina intravenosa como parte del tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) se limita a múltiples series de casos en los que aproximadamente 70 a 95% fueron tratados con IgIV, de los cuales la mayoría recuperaron función cardíaca y presentaron evidente mejoría. [1,2,3,4,5,6,7,9, 13]. Duffort EM et al (2020) reporta en su estudio que 70% de los pacientes seguidos que presentaron síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) recibieron manejo con inmunoglobulina intravenosa y 64% recibieron glucocorticoides, basándose principalmente en las similitudes de este síndrome con enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico y el comportamiento de esta entidad como vasculopatía inflamatoria.

De igual forma el manejo con glucocorticoides para MIS-C se respalda en múltiples series de casos en los que aproximadamente del 50 al 60% de los pacientes fueron tratados con glucocorticoides, recuperándose en su mayoría rápidamente [10,11,12].

Los resultados en el estudio cohorte retrospectivo de Ouldali N, Toubiana J, Antona D et al demostraron que la terapia combinada se asoció a una menor probabilidad de fiebres persistentes o recurrentes, menor probabilidad de requerir apoyo hemodinámico, estancia más corta en la terapia intensiva y menor probabilidad de requerir tratamiento adyuvante con inmunomoduladores. De acuerdo con el estudio

observacional de Belhadjer Z, Auriou J. et al se sugiere que la adición de corticoesteroides al manejo con inmunoglobulina intravenosa se asocia a un tiempo más corto para la recuperación de la función cardiaca en pacientes que han padecido MIS-C.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Elaborar una guía de practica clínica para el manejo de síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) en pacientes ingresados a urgencias pediátricas de hospital general de Tijuana con enfoque en el uso de inmunoglobulina intravenosa y glucocorticoides.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Identificar pacientes con MIS-C candidatos a manejo con inmunoglobulina intravenosa y glucocorticoides.
- Conocer dosis adecuada de inmunoglobulina intravenosa y glucocorticoides.

JUSTIFICACION

El presente trabajo se origina de la necesidad de unificar un algoritmo para el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) en los pacientes ingresados al servicio de urgencias pediátricas de hospital general de Tijuana enfocándose en el uso e indicaciones de inmunoglobulina intravenosa humana y glucocorticoides, con la finalidad de unirlo con otros algoritmos para unificar una guía de practica clínica. Esto a consecuencia del aumento significativo de casos de MIS-C asociado a covid-19 en nuestra unidad.

MARCO TEORICO

A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus que rápidamente alcanzó proporciones pandémicas. La Organización Mundial de la Salud ha designado a esta nueva enfermedad como covid-19, que quiere decir enfermedad por coronavirus 2019. Al virus que desarrolla covid 19 se le ha denominado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-COV2). En niños se han reportado la mayoría de los casos como leves, sin embargo en casos raros puede manifestarse como enfermedad grave. En abril del 2020 se documentó en Reino Unido una presentación en niños similar a la enfermedad de Kawasaki incompleta (KD) o al síndrome de choque tóxico (13). Esta afección se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), también denominado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente a SARS-COV2 (PIMS-TS). Algunos niños con MIS-C cumplen criterios para enfermedad de Kawasaki completa o incompleta, sin embargo difiere de la enfermedad de Kawasaki clásica, ya que la mayoría de los casos de MIS-C ocurre en niños en edad escolar y adolescentes que anteriormente estaban sanos [1,2,3,4,13]. La fisiopatología del MIS-C aun no es bien comprendida, se ha sugerido que es resultado de una respuesta inmunitaria anormal al virus. Varios estudios sugieren que los pacientes con MIS-C grave tienen anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) persistentes con mayor capacidad para activar monocitos (14), citopenias persistentes los cuales distinguen MIS-C de enfermedad de Kawasaki [15].

Las manifestaciones clínicas son diversas, la mayoría de los pacientes se presentan con fiebre de duración entre 3 a 5 días, aunque se puede presentar en menor o mayor

tiempo (4). Los síntomas gastrointestinales incluyen dolor abdominal, vomito, diarrea, los cuales son muy frecuentes. En ocasiones pueden simular cuadros de apendicitis [16].

En múltiples estudios se reportaron con mayor frecuencia los siguientes síntomas fiebre en 100%, dolor abdominal en 53%, rash en 52%, inyección conjuntival en 45%, choque y necesidad de apoyo inotrópico y reanimación hídrica hasta un 50%, 22% cumplieron criterios de enfermedad de Kawasaki y un 14% presencia de aneurismas [2,5,18].

En otros estudios se han reportado también síntomas neurocognitivos los cuales son comunes cefalea, letargo, confusión, irritabilidad. En un menor número de casos se pueden presentar manifestaciones neurológicas graves como encefalopatía, convulsiones, coma, accidente cerebrovascular, meningoencefalitis, incluso se ha documentado síndrome de Guillian Barre y edema cerebral fulminante agudo. [19, 20].

En todo paciente menor de 21 años con fiebre, contacto con alguien positivo a SARS-COV-2 y síntomas clínicos sugestivos debe iniciarse abordaje para MIS-C. En la evaluación inicial se recomienda solicitar diversos estudios clínicos, los cuales consisten en biometría hemática completa con recuento diferencial, panel metabólico, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y pruebas para SARS-COV-2 PCR y serología. [12].

El presente trabajo se enfoca en el tratamiento de MIS-C con inmunoglobulina intravenosa humana y glucocorticoides, eficacia y evidencia.

La evidencia que respalda el uso de inmunoglobulina intravenosa se limita a múltiples series de casos en los cuales se utilizaba la dosis de 2 g/kg y en la que la gran mayoría mejoraron y recuperaron función cardiaca [1,2,3,5,6,7, 9, 13].

Respecto a los glucocorticoides diversas series de casos evidenciaron pacientes con MIS-C tratados con glucocorticoides que se recuperaron rápidamente [10,11,12].

Un estudio de cohorte retrospectivo con 181 niños que cumplieron criterios para MIS-C de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud concluyó que el uso de IgIV con glucocorticoides se asoció a menor riesgo de falla en el tratamiento, menor riesgo de requerir apoyo aminergico y menor duración en la terapia de cuidados intensivos pediátricos [9].

Los hallazgos reportados por Son et al 2021 mostraron una asociación a menor disfunción ventricular izquierda al iniciar tratamiento de MIS-C con IgIV más glucocorticoides, siendo el más utilizado metilprednisolona, administrándose a una dosis de 2 mg/kg de peso por día en 80% y en pulsos de 10 a 30 mg por kilogramo de peso en 20% de los pacientes en dicho estudio [21].

Las inmunoglobulinas son un tipo de proteínas (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) sintetizadas por nuestro organismo con la finalidad de generar inmunidad, es decir, son anticuerpos. Las inmunoglobulinas intravenosas se obtienen por el fraccionamiento industrial del plasma de donantes sanos mediante el método de Cohn modificado. Se usa en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluidos estados de inmunodeficiencia primaria y secundaria. Por lo tanto sus mecanismos de acción también son diversos, cuando se aplica en el contexto de hipogammaglobulinemia, trastornos por deficiencias

de anticuerpos u otros estados de inmunodeficiencia la IgIV actúa brindando concentraciones adecuadas de anticuerpos contra una amplia variedad de patógenos al proporcionar inmunidad pasiva. Otro mecanismo de acción es la supresión de procesos inflamatorios y autoinmunes ya que tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores potenciales. (22) Derivado del mecanismo de acción previo se deriva su utilización para el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) asociada a la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19).

La Metilprednisolona es un glucocorticoide sistémico con acción antiinflamatoria y multisistémica. Los corticoesteroides regulan la expresión génica posterior a la unión de receptores intracelulares específicos y traslocación al núcleo. Ejercen una amplia gamma de efectos fisiológicos que incluyen la modulación del metabolismo de carbohidratos, proteínas, lípidos y el mantenimiento de la homeostasis de líquidos y electrolitos. Disminuye la inflamación mediante la supresión de la migración de leucocitos polimorfonucleares y la reversión del aumento de la permeabilidad capilar, por lo que por la fisiopatología previamente descrita de MIS-C se justifica su uso.

Tiene múltiples indicaciones dentro de las cuales podemos mencionar hematológicas (trombocitopenia inmunitaria), alérgicas (asma, dermatitis atópica, dermatitis de contacto), gastrointestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), neurológicas (esclerosis múltiple), reumáticas (vasculitis, dermatomiositis/ polimiositis, arteritis de células gigante, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico). (23)

METODOS

En esta revisión se discute la utilidad y la evidencia que sustenta el uso de inmunoglobulina humana intravenosa y glucocorticoides, específicamente la metilprednisolona. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y uptodate sobre síndrome inflamatorio multisistémico en niños, su tratamiento, abordando el uso de inmunoglobulina intravenosa humana y metilprednisolona durante el periodo de noviembre de 2020 a 01 de enero de 2022. Utilice las siguientes palabras clave para la búsqueda bibliográfica 'síndrome inflamatorio multisistémico en niños' 'inmunoglobulina intravenosa humana' 'glucocorticoides' 'metilprednisolona' 'indicaciones' 'covid-19'. Se incluyen diversas series de casos, estudios de cohorte que fueron relevantes para esta monografía.

TRATAMIENTO:

Inmunoglobulina intravenosa

-Se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa a todos los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos para síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico de acuerdo con OMS, CDC o RCPCH.

-La dosis de inmunoglobulina intravenosa es 2 gr/kg administrados en una infusión de 8 a 12 horas.

-En pacientes obesos la dosis se debe calcular en base a peso ideal.

-En pacientes con disfunción de ventrículo izquierdo significativo se puede reducir el volumen de la infusión dividiendo la dosis en dos días. **(Nivel de evidencia moderado, recomendación alta).**

Glucocorticoides

Se sugiere el tratamiento con corticoesteroides además de inmunoglobulina intravenosa en los siguientes pacientes:

- Quienes cursan con manifestaciones moderadas a graves
- Fiebre persistente y aumento de los marcadores inflamatorios a pesar del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa
- Se sugiere iniciar con metilprednisolona a 2 mg/kg/día en dividida en dos dosis.

- Al evidenciarse mejoría clínica se puede optar por un esteroide oral prednisolona o prednisona al egresarse y disminuir gradualmente las dosis hasta suspender.
- En casos potencialmente mortales y refractarios a tratamiento se sugiere una dosis de pulso de esteroide sistémico: metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kgdosis con una dosis máxima de 1 gramo. **(Nivel de evidencia moderado, recomendación alta.)**

Como se menciona previamente al ser una proteína de tipo anticuerpos las inmunoglobulinas intravenosas actúan en la supresión de procesos inflamatorios y autoinmunes ya que tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores potenciales y al ser parte de la fisiopatología del MIS-C el cual resulta de una respuesta inmunitaria anormal. Bajo el mismo principio los glucocorticoides actúan suprimiendo esa respuesta inmune anormal al virus, al detener el mecanismo que desencadena todas las manifestaciones clínicas descritas previamente que pueden llegar a ocasionar falla multiorgánica múltiple es que se encuentran dentro del tratamiento de primera línea para el síndrome inflamatorio multisistémico en niños. (22,23)

CONCLUSIONES

Aunque la evidencia aun es escaza ya que se limita a múltiples series de casos con muestras pequeñas y en un periodo de observación corto, debido a que es un síndrome de aparición reciente, aún queda mucho por seguir investigando y aprendiendo, pero con esta evidencia hemos podido determinar que tanto la inmunoglobulina intravenosa humana como los glucocorticoides han demostrado ser eficaces en el tratamiento de síndrome inflamatorio multisistémico en niños MIS-C, evitando al utilizarse de forma temprana la necesidad de ingresar a una terapia de cuidados intensivos pediátricos.

Además de basar su uso en la fisiología y mecanismo de acción tanto de inmunoglobulina intravenosa humana y los glucocorticoides en patologías con fisiopatología similar al síndrome inflamatorio multisistémico en niños en los cuales el tratamiento basado en la IgIV humana y en los glucocorticoides ha demostrado gran eficacia, partiendo de esta última el inicio de comenzar a manejar a estos pacientes con este tratamiento de manera inicial.

Por lo tanto se puede concluir que la recomendación de su uso a las dosis antes mencionadas está altamente recomendada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Verdoni L. & Mazza A. & Gervasoni A. & Martelli L. & Ruggeri M. & Ciuffreda M, Bonanomi E. & D'Antiga L. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771. doi: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
2. Whittaker E. & Bamford A. & Kenny J. & Kaforou M, Jones CE. & Shah P. & Ramnarayan P. & Fraisse A, Miller O. & Davies P. & Kucera F. & Brierley J. & McDougall M. & Carter M. & Tremoulet A. & Shimizu C. & Herberg J. & Burns JC. & Lyall H. & Levin M. (2020). PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259. doi: <https://10.1001/jama.2020.10369>.
3. Cheung EW. & Zachariah P. & Gorelik M. & Boneparth A. & Kernie SG. & Orange JS. & Milner JD. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;324(3):294. doi: <https://10.1001/jama.2020.10374>.
4. Feldstein LR. & Rose EB. & Horwitz SM. & Collins JP. & Newhams MM. & Son MBF. & Newburger JW. & Kleinman LC. & Heidemann SM. & Martin AA. & Singh AR. & Li S. & Tarquinio KM. & Jaggi P. & Oster ME. & Zackai SP. & Gillen J. & Ratner AJ. & Walsh RF..... & Randolph AG. (2020) Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334. doi: <https://10.1056/NEJMoa2021680>.
5. Dufort EM. & Koumans EH. & Chow EJ. & Rosenthal EM. & Muse A, Rowlands J. & Barranco MA. & Maxted AM. & Rosenberg ES. & Easton D. & Udo T. & Kumar J. & Pulver W. & Smith L. & Hutton B. & Blog D. & Zucker H. & New York State and Centers for Disease Control and Prevention (2020) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347. doi: <https://10.1056/NEJMoa2021756>.
6. Belhadjer Z. & Méot M. & Bajolle F. & Khraiche D. & Legendre A. & Abakka S. & Auriau J. & Grimaud M. & Oualha M. & Beghetti M. & Wacker

- J. & Ovaert C. & Hascoet S. & Selegny M. & Malekzadeh-Milani S. & Maltret A. & Bosser G. & Giroux N. & Bonnemains L..... & Bonnet D. (2020). Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429. doi: <https://10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
7. Toubiana J. & Poirault C. & Corsia A. & Bajolle F. & Fourgeaud J. & Angoulvant F. & Debray A. & Basmaci R. & Salvador E. & Biscardi S. & Frange P. & Chalumeau M. & Casanova JL. & Cohen JF. & Allali S. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094. doi: <https://10.1136/bmj.m2094>.
 8. Jayakanthan Kabeerdoss. & Rakesh Kumar Pilania. & Reena Karkhele. & T Sathish Kumar. & Debashish Danda. & Surjit Singh. (2020) Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatology International*. doi: <https://10.1007/s00296-020-04749-4>.
 9. Ouldali N. & Toubiana J. & Antona D. & Javouhey E. & Madhi F. & Lorrot M. & Léger PL. & Galeotti C. & Claude C. & Wiedemann A. & Lachaume N. & Ovaert C. & Dumortier M. & Kahn JE. & Mandelcwaig A. & Percheron L. & Biot B. & Bordet J. & Girardin ML..... & Angoulvant F. (2021), Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021;325(9):855-864. doi: <https://10.1001/jama.2021.0694>
 10. Belhadjer Z., & Auriou J. & Méot M. & Oualha M. & Renolleau S. & Houyel L. & Bonnet D. (2020) Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children, *Circulation*. 2020 Dec 8;142(23):2282-2284. doi: <https://10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050147>.
 11. Kaushik A. & Gupta S. & Sood M. & Sharma S. & Verma S. (2020) A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Nov;39(11):e340-e346. doi: <https://10.1097/INF.0000000000002888>
 12. Henderson LA. & Canna SW. & Friedman KG. & Gorelik M. & Lapidus SK. & Bassiri H. & Behrens EM. & Ferris A. & Kernan KF. & Schuler GS. & Seo P. & F Son MB. & Tremoulet AH. & Yeung RSM. & Mudano AS. & Turner AS. & Karp DR. & Mehta JJ. (2020), American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and

Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(11):1791 doi: <https://10.1002/art.41454>.

13. Riphagen S. & Gomez X. & Gonzalez-Martinez C. & Wilkinson N. & Theocharis P. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 395(10237) 1607-1608 doi: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
14. Bartsch YC. & Wang C. & Zohar T. & Fischinger S. & Atyeo C. & Burke JS. & Kang J. & Edlow AG. & Fasano A. & Baden LR. & Nilles EJ. & Woolley AE. & Karlson EW. & Hopke AR. & Irimia D. & Fischer ES. & Ryan ET. & Charles RC. & Julg BD.....& Alter G.(2021), Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children, *Nature medicine*, March ; 27(3): 454-462 doi: <https://10.1038/s41591-021-01263-3>.
15. Lee PY. & Day-Lewis M. & Henderson LA. & Friedman KG. & Lo J. & Roberts JE. & Lo MS. & Platt CD. & Chou J. & Hoyt KJ. & Baker AL. & Banzon TM. & Chang MH. & Cohen E. & de Ferranti SD. & Dionne A. & Habiballah S. & Halyabar O. & Hausmann JS..... & Newburger JW. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children, *J Clin Invest.* 2020 Nov 2;130(11):5942-5950. doi: <https://10.1172/JCI141113>.
16. Webb K. & Abraham DR. & Faleye A. & McCulloch M. & Rabie H. & Scott C. & Cape Town MISC-Team. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children in South Africa. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Oct;4(10): e38 doi: [https://10.1016/S2352-4642\(20\)30272-8](https://10.1016/S2352-4642(20)30272-8).
17. Tullie L. & Ford K. & Bisharat M. & Watson T. & Thakkar H. & Mullassery D. & Giuliani S. & Blackburn S. & Cross K. & De Coppi P. & Curry J. (2020). Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children, *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Jul;4(7):e19-e20 doi: [https://10.1016/S2352-4642\(20\)30165-6](https://10.1016/S2352-4642(20)30165-6).
18. Feldstein LR. & Tenforde MW. & Friedman KG. & Newhams M. & Rose EB. & Dapul H. & Soma VL. & Maddux AB. & Mourani PM. & Bowens C. & Maamari M. & Hall MW. & Riggs BJ. & Giuliano JS Jr. & Singh AR. & Li S. & Kong M. & Schuster JE. & McLaughlin GE. & Schwartz SP.....& Randolph AG , (2021). Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA.* 16;325(11):1074-1087 doi: <https://10.1001/jama.2021.2091>.

19. LaRovere KL. & Riggs BJ. & Poussaint TY. & Young CC. & Newhams MM. & Maamari M. & Walker TC. & Singh AR. & Dapul H. & Hobbs CV. & McLaughlin GE. & Son MBF. & Maddux AB. & Clouser KN. & Rowan CM. & McGuire JK. & Fitzgerald JC. & Gertz SJ. & Shein SL.....& Randolph AG. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome, *JAMA Neurol.* 1;78(5):536-547 doi: <https://10.1001/jamaneurol.2021.0504>.
20. Abdel-Mannan O. & Eyre M. & Löbel U. & Bamford A. & Eltze C. & Hameed B. & Hemingway C. & Hacoheh. (2020). Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children, *JAMA Neurol.* ;77(11):1440-1445, doi: <https://10.1001/jamaneurol.2020.2687>.
21. Son MBF. & Murray N. & Friedman K. & Young CC. & Newhams MM. & Feldstein LR. & Loftis LL. & Tarquinio KM. & Singh AR. & Heidemann SM. & Soma VL. & Riggs BJ. & Fitzgerald JC. & Kong M. & Doymaz S. & Giuliano JS Jr. & Keenaghan MA. & Hume JR. & Hobbs CV. & Schuster JE..... & Randolph AG, (2021) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes, *N Engl J Med.* 2021 Jul 1;385(1):23-34, doi: <https://10.1056/NEJMoa2102605>.
22. Kaveri SV. & Dietrich G. & Hurez V. & Kazatchkine MD. (1991) Intravenous immunoglobulins (IVIg) in the treatment of autoimmune diseases, *Clin Exp Immunol.*;86(2):192-8. doi: <https://10.1111/j.1365-2249.1991.tb05794.x>.
23. Ocejo Antonio; Correa Ricardo, Methylprednisolone, (2021). *StatPearls Publishing*.

ANEXOS

Definiciones de caso de RCPCH, CDC y la OMS de síndrome inflamatorio multisistémico en niños

Criterio	RCPCH PIMS-TS	CDC MIS-C	OMS MIS-C
Edad	Todos los niños (edad no definida)	<21 años	0-19 años
Fiebre	Fiebre persistente >38.5oC	>38oC por ≥24 hrs O fiebre reportada o subjetiva ≥24 hrs	Fiebre ≥3 días
Síntomas Clínicos	1) Disfuncion de 1 o mas organos	1) Enfermedad severa (hospitalizado) 2) ≥2 o mas organos involucrados	Dos de los siguientes 1) Rash, conjuntivitis, inflamación mucocutánea 2) Hipotensión o Choque 3) Afectación cardiaca 4) Coagulopatía 5) Síntomas gastrointestinales agudos
Inflamacion	1) Neutrofilia 2) ↑CRP 3) Linfopenia	Evidencia de inflamación 1 o más de los siguientes: 1) ↑CRP 2) ↑VSG 3) ↑Fibrinógeno 4) ↑Procalcitonina 5) ↑Dímero D 6) ↑Ferritina 7) ↑LDH 8) ↑IL-6 9) Neutrofilia 10) Linfopenia	Elevación de reactantes de fase aguda: 1) ↑VSG 2) ↑CRP 3) ↑Procalcitonina

		11)Hipoalbuminemia	
Ligado a SARS-COV-2	PCR + o -	Actual o reciente: 1) PCR + 2) Serología + 3) Prueba de Antígeno + o 4) Exposición a covid-19 en las últimas 4 semanas	Evidencia de covid-19: 1) PCR + 2) Prueba de Antígeno + 3) Serología + o 4) Posible contacto con covid-19
Exclusión	Exclusión de otras infecciones	Sin otros diagnósticos alternativos	Sin causa microbiana aparente, incluida sepsis bacteriana y síndrome de choque tóxico por estreptococo y estafilococo

Referencias:

Red de Alerta de Salud de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (HAN). Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) asociado con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (Consultado el 15 de mayo de 2020).

Organización Mundial de la Salud. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19: Scientific Brief. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammation-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (Consultado el 17 de mayo de 2020).

RCPCH, Royal College of Paediatrics and Child Health; PIMS-TS, pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Criterios de diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki

El diagnóstico de EK requiere la presencia de fiebre que dure al menos 5 días * sin ninguna otra explicación combinada con al menos 4 de los 5 criterios siguientes. Una proporción significativa de niños con EK tiene una infección concurrente; por lo tanto, atribuir la fiebre a dicha infección o EK requiere juicio clínico.

Inyección conjuntival bulbar bilateral

Cambios en la membrana mucosa oral, incluidos labios inyectados o fisurados, faringe inyectada o lengua de fresa

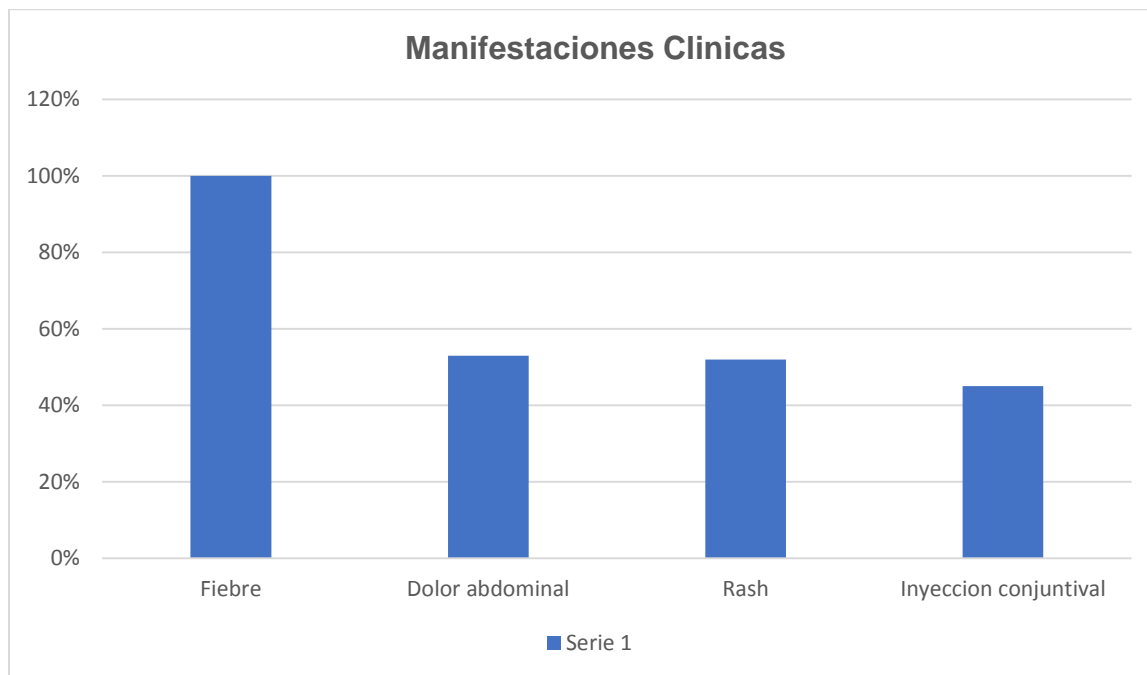
Cambios en las extremidades periféricas, que incluyen eritema de las palmas de las manos o plantas, edema de manos o pies (fase aguda) y descamación periungueal (fase convaleciente)

Erupción polimorfa

Linfadenopatía cervical (al menos 1 ganglio linfático > 1,5 cm de diámetro)

KD: enfermedad de Kawasaki.

* Si están presentes ≥ 4 de los criterios anteriores, se puede hacer un diagnóstico de EK el día 4 de la enfermedad.



Whittaker E. et al 2020, 5. Dufort EM et al 2020, 18. Feldstein LR et al 2021

ALGORITMOS

MANEJO CON TERAPIA INMUNOMODIFICADORA EN NIÑOS HOSPITALIZADOS CON SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTEMICO EN NIÑOS (MIS-C)

El paciente tiene síntomas moderados o severos de MIS-C o al menos 1 de los siguientes:



- Choque que requiere manejo con vasopresores
- Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo
- Aneurisma de la arteria coronaria
- Troponina o BNP elevadas
- Arritmia
- Otras manifestaciones severas que requieran manejo por terapia intensiva

SI

TRATAR
INICIALMENTE CON
IGIV Y
GLUCOCORTICOIDES

NO

TRATAR
INICIALMENTE
CON IGIV
SOLA

NO HAY BUENA
RESPUESTA

29

AGREGAR
GLUCOCORTICOIDES

El presente algoritmo indica cuales son los síntomas moderados a severos de MIS-C y en caso de presentarlos serán elegibles para recibir terapia inmunomodificadora. En caso de presentar al menos un criterio de severidad es candidato a utilizar manejo conjunto con inmunoglobulina intravenosa humana y glucocorticoides. Si no los presenta se puede iniciar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa humana sola, en caso de no haber adecuada respuesta el siguiente paso a seguir en el manejo es agregar glucocorticoides.