

# Síndrome inflamatorio multisistémico en niños. Entidad nosológica nueva, potencialmente grave y asociado a la infección por COVID-19

A. Moriano Gutiérrez<sup>1,2</sup>, E. Díez Gandía<sup>1</sup>, N. Pons Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Lluís Alcanyís. Játiva. Valencia. España.

<sup>2</sup>Hospital IMED Valencia. Valencia. España.

## PUNTOS CLAVE

- Entidad patológica nueva asociada al SARS-CoV-2 y descubierta inicialmente en niños.
- Acontece entre 4 y 6 semanas después de una infección por SARS-CoV-2 sintomática o asintomática.
- Comparte características fisiopatológicas, clínicas y analíticas con enfermedades que ya conocíamos como la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de activación macrofágica y el síndrome de shock tóxico.
- Puede ser potencialmente muy grave.
- Tratamiento precoz con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) ± corticoterapia ± inmunomoduladores genera mejoría del cuadro y mejora el pronóstico.
- Si existe disfunción, coronariopatía y trombopenia hay un peor pronóstico.

## RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) tiene una incidencia bastante similar en adultos que en niños, pero en estos sue-

le ser muy leve y, a menudo, asintomática. La razón por la que esto ocurre tiene actualmente en la literatura científica varias teorías:

- Inmunidad de reacción cruzada con otros coronavirus previos.
- Menor expresión del receptor de entrada viral denominado ACE2 para el COVID-19 en los niños.
- Mejor estado de salud general en ellos<sup>1</sup>.

No obstante, se ha descrito una complicación muy rara justo en este sector de población. Se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIM-PedS) asociado a la infección por SARS-CoV-2. Es una entidad patológica que difiere clínica y fisiopatológicamente de la infección por<sup>2</sup>:

- El virus COVID-19 normal.
- Síndrome de distrés respiratorio agudo asociado al SARS-CoV-2 en adultos.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Síndrome de activación macrofágica (SAM).
- Síndrome de shock tóxico (SST).

Inicialmente se pensó que había aumentado mucho la incidencia de enfermedad de Kawasaki durante la pandemia de SARS-CoV-2, pero posteriormente se ha comprobado que se trataba de una patología diferente<sup>3</sup>.

**Cómo citar este artículo:** Moriano Gutiérrez A, Díez Gandía E, Pons Fernández N. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños. Entidad nosológica nueva, potencialmente grave y asociado a la infección por COVID-19. Form Act Pediatr Aten Prim. 2020;13(4):144-50.

Tiene normalmente un inicio entre 4-6 semanas después de la infección y suele debutar con fiebre alta, disfunción multiorgánica y marcadores de inflamación muy elevados<sup>2</sup>. Al desarrollarse más tarde muchos niños tenían anticuerpos positivos al SARS-CoV-2, pero reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa en el momento de la evaluación.

En cuanto a la patogenia, presenta características superpuestas con la enfermedad de Kawasaki que sugieren vasculitis y probable etiología autoinmune, pero existe diferencias en cuanto al perfil de citoquinas, biomarcadores y sobre todo un desarrollo de autoanticuerpos muy alta<sup>4</sup>.

La respuesta al tratamiento con antinflamatorios, inmunoglobulinas e inmunomoduladores confirma la desregulación inmune como causa de esta entidad patológica.

La tasa de mortalidad es aproximadamente del 1%, si bien es bajo, es mucho más alto que la tasa de mortalidad del 0,09% observado en niños con COVID-19 normal.

Parece que la respuesta serológica tras este episodio es similar a la infección por COVID-19 normal, no obstante, parece que la inmunidad preexistente a otros coronavirus diferentes en los niños que han padecido SIM-PedS era menor que en los niños con infección por SARS-CoV-2 normal<sup>5</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO (SIM-PEDS) EN NIÑOS

### Funcionamiento del sistema inmunitario

Para entender la fisiopatología de la enfermedad hay que recordar el funcionamiento del sistema inmune.

El sistema inmunitario humano surge en el embrión a partir del tejido asociado al tubo digestivo. Las células madre hematopoyéticas pluripotenciales aparecen primero en el saco uterino a las 2,5-3 semanas de edad gestacional, emigran al hígado fetal en la 5.<sup>a</sup> semana de gestación y después residen en la médula ósea, donde permanecen durante toda la vida. Estas células madre darán finalmente los linfocitos T, B y *natural killer* K (NK). El desarrollo de los órganos linfáticos secundarios (bazo, ganglios, amígdalas...) acontece poco después. En estos órganos tiene lugar también la diferenciación de los linfocitos. Para este proceso es necesario la interacción de varias moléculas denominadas CD (del inglés *clusters of differentiation*).

Los componentes principales de las defensas del organismo lo comprenden las barreras anatómicas y el sistema inmunitario innato y adaptativo. La integridad de la barrera anatómica y mucociliar (piel y mucosas) es esencial para la protección frente

a las infecciones. Luego el sistema inmunitario innato actúa como primera línea de defensa porque responde de manera rápida e inespecífica. Lo forman las proteínas de fase aguda, los mediadores intercelulares: citocinas o interleucinas (IL), el complemento y los componentes celulares como son los neutrófilos, monocitos, macrófagos y los linfocitos naturales citolíticos o NT. Este sistema funciona reconociendo a través de receptores en sus células patrones moleculares asociados a los patógenos (secuencias de nucleótidos, lipopolisacáridos...). Así se desencadena la liberación de citocinas, quimiocinas, complemento, y se inicia la respuesta inflamatoria aguda y se activa el sistema inmunitario adaptativo. Este está compuesto por los linfocitos T y B y sus moléculas efectoras. Su efectividad se basa en la especificidad por el antígeno patógeno y la generación de células de memoria inmunológica. Los anticuerpos (inmunoglobulinas) son producidos por los linfocitos B y junto con los linfocitos T, sirven para neutralizar toxinas, señalar a los microorganismos patógenos para que sean opsonizados por otras células, matar directamente a las células infectadas y generar las señales necesarias para la formación de los linfocitos B memoria.

Para que este sistema tan complejo funcione tan bien se tiene que desarrollar correctamente la maduración de los linfocitos. En la maduración de los linfocitos T, que tiene lugar en el timo, intervienen, además de las moléculas CD comentadas previamente, la selección positiva. En este proceso se le presentará al receptor del linfocito (TCR) los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) a través de las moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA). Los linfocitos que lo superen se seleccionarán para ser linfocitos T CD4 cooperadores e interactuarán con antígenos de clase II del HLA propios (HLA-DR, DP y DQ), o linfocitos T CD8 citotóxicos, que solo interactuarán con antígenos de clase I del HLA extraños (HLA A, B y C). Si esto no funciona correctamente (son autorreactivos o no detectan antígenos extraños) sufren la selección negativa y apoptosis en la médula.

Paralelamente los linfocitos B se diferencian inicialmente desde las células madre CD34 en el hígado fetal a la médula ósea de las clavículas y los huesos largos. Pasan de prolinfocitos B a prelinfocito B, linfocito B inmaduro, linfocito B maduro o virgen, linfocitos B memoria (CD27) y células plasmáticas que sintetizan y secretan anticuerpos (inmunoglobulinas) específicos frente al antígeno. Existen 5 isotipos de inmunoglobulinas que se definen por sus cadenas pesadas únicas: IgM, IgG (4 subclases), IgA (2 subclases), IgD e IgE. Las IgM, IgG son los únicos isotipos fijadores del complemento. La IgM está sobre todo en el torrente intravascular, IgG está presente en todos los líquidos

dos corporales internos y es la única que atraviesa la placenta. La IgA es la principal protectora de las secreciones externas de los diferentes aparatos de nuestro organismo y la IgE actúa sobre todo en infecciones contra los parásitos y es la responsable de las reacciones alérgicas de tipo inmediato<sup>6</sup>.

### Hiperinflamación, desregulación inmune en el SIM-PedS

#### Linfopenia

En los diferentes estudios sobre el tema se ha objetivado que en el MIS-C tiene lugar diferencias en las subpoblaciones de **células T**. Es verdad que dichas subpoblaciones varían en las distintas edades, pero parece existir un patrón en este síndrome que se repite con marcada disminución de linfocitos CD4 vírgenes, células NK y de células B memoria. En cambio, parece existir un aumento desproporcionado de linfocitos CD8 cito-tóxicos. En otros estudios se describe un aumento de los CD64, CD18 y CD11a implicados en la adhesión y migración leucocitaria<sup>4</sup>.

#### Perfil de citoquinas

Dado el perfil de autoinmunidad que se ha asociado al SIM-PedS con algunas características superpuestas a la enfermedad de Kawasaki, se han estudiado citoquinas y proteínas relacionadas con el daño endotelial. Así como en la enfermedad de Kawasaki existe un claro aumento de la interleuquina IL-17<sup>a</sup>, del DCBLD2 (ESDN), proteína secretada por células endoteliales y del regulador de la angiogénesis TWEAK, en el SIM-PedS se ha objetivado sobre todo un aumento de las interleucinas IL-6, IL-1 y del factor de necrosis tumoral TNF $\alpha$ <sup>4</sup>.

#### Autoanticuerpos

La teoría más aceptada últimamente en la patogenia de la enfermedad de Kawasaki reside en la existencia de un agente infeccioso inicial, normalmente rinovirus, enterovirus, parainfluenza u otros coronavirus que desencadenaría un cuadro autoinflamatorio donde intervienen autoanticuerpos que alteran el endotelio vascular. De hecho, hay estudios que indican específicamente el daño contra EDIL3, glicoproteína estructural en las paredes de los vasos arteriales que evita la extravasación de células inflamatorias. En el SIM-PedS curiosamente se ha observado autoanticuerpos frente a la endoglin, proteína expresa por el endotelio vascular del músculo cardíaco más que en otros endotelios, esto justificaría la existencia de más miocarditis y disfunción cardíaca en SIM-PedS que en la enfermedad de Kawasaki<sup>8</sup>.

## CLÍNICA DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO (MIS-C) EN NIÑOS

Característicamente, a diferencia de la enfermedad por COVID-19 normal, donde suele predominar una clínica más respiratoria con más o menos fiebre, en el SIM-PedS la fiebre alta y la clínica digestiva con dolor abdominal, vómitos, diarrea suele preponderar por encima de otros síntomas. El exantema también se ha descrito hasta en un 30% de los casos<sup>9</sup>. Pero lo grave de esta entidad es que sin tratamiento suele empeorar hasta presentar claros signos de *shock* y disfunción multiorgánica con taquicardia e hipotensión<sup>9</sup>.

En cuanto a la susceptibilidad para este síndrome se ha descrito una mayor incidencia en niños de raza afroamericana o afrocaribeña, niños con serologías negativas a otros tipos de coronavirus y los niños con sobrepeso u obesidad, dado que en el tejido adiposo hay más acúmulo de células inflamatorias, de citoquinas proinflamatorias y se han descrito más receptores para SARS-CoV-2 en él<sup>4</sup>.

## ANALÍTICA CARACTERÍSTICA DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO (SIM-PEDS) EN NIÑOS

Característicamente en el hemograma encontraremos **neutrofilia, linfocitopenia y trombopenia**. En la bioquímica se objetiva un aumento de la procalcitonina (PCT) sin infección bacteriana asociada (hemocultivos negativos) y también aumento de otros reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), ferritina o LDH. Puede existir también hiponatremia, hipalbuminemia y aumento de las transaminasas.

Como se ha comentado previamente las citoquinas más persistente suele ser la IL-6 y la IL-1. Debido a la disfunción que existe se suele alterar la función cardíaca y por ello se objetiva un aumento del Pro-BNP >200 ng/l y de las enzimas miocárdicas: troponina-1 >14 ng/l y CPK-MB. Se ha descrito la alteración de la coagulación con aumento de los D-dímeros >500 ng/ml y del fibrinógeno >400 mg/dl, pero hay pocos casos pediátricos con COVID-19 con complicaciones tromboembólicas.

#### Otras exploraciones complementarias solicitadas

Por el dolor abdominal se suele realizar ecografía abdominal y encontrar signos de colitis, ascitis y adenitis mesentérica. A su vez la ecocardiografía se requiere para valoración de la función cardíaca y comprobar o descartar si existe patología coronaria asociada. A diferencia de la Enfermedad de Kawasaki, en el SIM-

PedS suele predominar más la disfunción miocárdica que la coronariopatía, pero también se ha descrito alteración coronaria grave en este síndrome. Ambas circunstancias empeoran el pronóstico<sup>9</sup>.

## DIAGNÓSTICO SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO (SIM-PEDS) EN NIÑOS

Como se puede identificar en la **Tabla 1**, hay varias nomenclaturas para definir el síndrome, son de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Pero todas hacen referencia a datos clínico-analíticos, positividad para algún tipo de prueba diagnóstica de infección aguda o pasada por SARS-CoV-2 y descartar otras entidades nosológicas que pueden confundirse.

Las pruebas diagnósticas más utilizadas son la reverse-transcriptasa PCR (RT-PCR) y la serología. En todo paciente con sospecha de SIM-PedS se recomienda realizar como mínimo una toma de muestra respiratoria para realización de RT-PCR de SARS-CoV-2. En caso de resultar negativa de inicio, y si existe una sospecha clínica elevada, se recomienda repetir en las 24-48 horas siguientes. Además, se recomienda realizar, al menos, una serología mediante técnica automatizada tanto en pacien-

tes con RT-PCR positiva como negativa. El rendimiento será superior una vez pasados un mínimo de diez días desde el primer signo o síntoma. En el caso de RT-PCR negativa con serología negativa y alta sospecha clínica se recomienda repetir serología a las 3-4 semanas del ingreso hospitalario. Se ha descrito que un 26-55% de los pacientes con SIM-PedS tienen RTPCR positiva y hasta un 90% serología IgG positiva<sup>9</sup>. Probablemente la rentabilidad de la serología es mayor, dado que este síndrome acontece tras 4-6 semanas de la infección por SARS-CoV-2.

En cuanto al tipo de muestra para realizar RT-PCR es la respiratoria. En general, se acepta que la mayor sensibilidad en la enfermedad por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) es el lavado broncoalveolar o el aspirado bronquial. Otras muestras aceptables son el frotis nasofaríngeo, el aspirado nasal o el frotis faríngeo. En la serología existen varias técnicas:

- Pruebas rápidas de flujo lateral, que detectan por separado, o de forma conjunta, IgM e IgG.
- Serología mediante técnicas automatizadas de detección de anticuerpos (ELISA, CLIA, quimioluminiscencia): las de mayor especificidad y sensibilidad son las basadas en antígenos de espícula (proteína N o proteína S). Se pueden detectar IgM e IgG conjuntamente o por separado.

Aunque actualmente la prueba rápida de detección de antígeno de SARS-CoV-2 tiene una sensibilidad y especificidad muy alta casi similar a la RT-PCR, para el diagnóstico de sospecha del

Tabla 1. Definiciones de SIM-PedS de la OMS, los CDC y el RCPCH<sup>9</sup>.

OMS	CDC	RCPCH
Paciente <19 años con fiebre >3 días y dos de los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)</li> <li>• Hipotensión o shock</li> <li>• Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-proBNP)</li> <li>• Evidencia de coagulopatía</li> <li>• Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)</li> </ul>	Paciente < 21 años con fiebre de >24 horas Y evidencia de enfermedad grave que precise hospitalización con afectación de > 2 órganos o sistemas (cardíaco, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)	Fiebre persistente Y evidencia de disfunción orgánica o multiorgánica (shock, cardiaca, respiratoria, renal, gastrointestinal o neurológica) Puede incluir diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta
Valores elevados de marcadores de inflamación (elevación de VSG, PCR o PCT) Y ninguna otra causa microbiológica evidente de inflamación, incluida la sepsis bacteriana y los síndromes de shock tóxico estafilocócico/estreptocócico	Signos de respuesta inflamatoria (elevación de PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, dímero D, ferritina, LDH o IL-6, neutrofilia, linfopenia o descenso de cifra de albúmina) Y exclusión de otros diagnósticos alternativos	Signos de respuesta inflamatoria (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia) Y exclusión de otras causas infecciosas, incluyendo sepsis bacteriana, shock tóxico estreptocócico o estafilocócico e infecciones asociadas a miocarditis como enterovirus
Y evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigenicas o serología positivas) o contacto probable con un caso de COVID-19	Y evidencia de COVID-19 reciente o actual (RT-PCR, pruebas antigenicas o serología positivas) o con contacto con caso de COVID-19 en las últimas 4 semanas.	La RT-PCR para COVID-19 puede ser positiva o negativa

SIM-PedS se prefiere la realización de la RT-PCR y la serología como se ha comentado previamente<sup>4</sup>.

En cuanto al diagnóstico diferencial, habría que descartar:

- Sepsis de causa bacteriana. Normalmente en el SIM-PedS los hemocultivos son negativos.
- Otras infecciones víricas.
- Peritonitis/appendicitis.
- Síndrome de shock tóxico estreptocócico o estafilocócico.
- Miocarditis por otros microorganismos.
- Reacción de hipersensibilidad a fármacos (síndrome de Stevens Johnson).
- Otras enfermedades reumatólogicas sistémicas como la artritis idiopática juvenil.
- Linfohistiocitosis hemofagocítica primarias o secundarias como el síndrome de activación macrofágica. Este síndrome supone una de las complicaciones más graves de algunas enfermedades reumáticas, especialmente de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. Se desarrolla hiperactivación prolongada de las células NK y T CD8, con aumento de la producción de interferón-γ (IFNγ) que activa a los macrófagos, como mecanismo compensador, para que ellos fagociten las células infectadas. Al estimularse estos macrófagos, producen grandes cantidades de citoquinas, responsables de las características clínicas y analíticas del SAM. La triada clínica típica del SAM es fiebre, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia<sup>5</sup>.
- Enfermedad de Kawasaki no relacionada con SARS-CoV-2. Recordemos que el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki es clínico. Tiene unos criterios que lo clasifican en completo con 5 días de fiebre + 4 criterios (que no tienen por qué estar a la vez):

- Exantema polimorfo.
- Eritema y edema manos y pies.
- Inyección conjuntival.
- Linfadenopatía cervical unilateral.
- Alteraciones en la mucosa oral.

O puede ser incompleto, con 5 días de fiebre + 2-3 criterios.

También formaría parte de la forma incompleta el cuadro de fiebre de 7 días sin explicación. Analíticamente, en el Kawasaki normalmente existen marcadores de inflamación elevados (PCR, velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCT), leucocitosis con neutrofilia, hiponatremia e hipoalbuminemia, transaminasas elevadas y piuria estéril. En la segunda semana desde el inicio de la fiebre es común la trombocitosis. La coronariopatía es frecuente y característica en la enfermedad de Kawasaki y confirma el diagnóstico<sup>8</sup>.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO (SIM-PEDS) EN NIÑOS.

Dado que este cuadro es potencialmente grave, se debe realizar el ingreso en un centro que disponga de cardiología pediátrica y Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

El tratamiento se basa principalmente en administrar volúmenes, antibioterapia e inmunoglobulinas con o sin corticoides. Normalmente se obtiene buena respuesta, pero sino se asocian inmunomoduladores para frenar la cascada inflamatoria y tratar de revertir el síndrome. La Tabla 2 resume el tratamiento actual acordado según el Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del SIM-PedS<sup>9</sup>.

### CUADERNO DEL PEDIATRA

- **Clínica:**
  - Fiebre alta.
  - Dolor abdominal, diarrea o vómitos.
  - Mal estado general.
  - Hace 4 semanas tuvo infección por COVID-19.
  - Tiene características clínicas que te recuerdan a la enfermedad de Kawasaki.
  - **Analítica:** con reactantes de fase aguda aumentados, neutrofilia y linfopenia.
- **Diagnóstico:** evidencia de COVID-19 reciente o actual (RT-PCR, pruebas antigenicas o serología positivas) o con contacto con caso de COVID-19 en las últimas 4 semanas.
- **Tratamiento:**
  - Traslado rápido a hospital con UCIP.
  - IG a 2 g/kg ± metilprednisolona 30 mg/kg/día ± anakinra.
  - Asociar antiagregación, anticoagulación y antibioterapia de amplio espectro.

Tabla 2. Diagnóstico, estabilización y tratamiento del SIM-PedS.

Tratamiento de soporte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Reponer volumen:</b> soluciones isotónicas, en bolos de 20 ml/kg</li> <li>• <b>Oxígeno</b></li> <li>• <b>Antibioterapia</b> de amplio espectro</li> <li>• <b>Inotropos si disfunción</b></li> </ul>
Inmunoglobulinas (IgIV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primera dosis: 2 g/kg</b></li> <li>• <b>Segunda dosis</b> a las 36 horas de la primera si persiste la fiebre</li> </ul>
Corticoterapia  Se consideran formas graves: <ul style="list-style-type: none"><li>• Shock</li><li>• &lt;12 meses + 2 criterios de alto riesgo: PCR &gt;100 mg/l, plaquetas &lt;300 000/mm<sup>3</sup></li><li>• ALT &gt;100 UI/l, neutrófilia &gt;80% o sodio &lt;133 mmol/l</li><li>• Aneurismas coronarios o miocarditis, insuficiencia mitral o derrame pericárdico</li><li>• Si persistencia o reaparición fiebre tras 36 h y ha llevado corticoides previos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formas leves-moderadas: metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días</li> <li>• Formas graves: bolos de metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg/día 3-5 días. Se continuará en caso de buena respuesta con prednisona oral a 1-2 mg/kg/día</li> </ul>
Inmunomoduladores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El bloqueo de interleucina 1 (anakinra) se ha utilizado con éxito en la neumonía grave con hiperinflamación por SARS-CoV, SAM y en la enfermedad de Kawasaki refractaria a IgIV/corticoides</li> <li>• Bloqueo anti-TNF (Infliximab)</li> <li>• Bloqueo interleucina 6 (Tocilizumab)</li> </ul>
Anticoagulación y antiagregación	<p><b>1. Anticoagulación. Indicada si:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dímero D igual o superior a 6 veces su valor normal</li> <li>• Presencia de trombosis diagnosticada en el paciente</li> <li>• Paciente inmovilizado</li> <li>• Presencia de aneurismas gigantes</li> <li>• Disfunción grave del ventrículo izquierdo (fracción de eyección &lt;30%)</li> <li>• Antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica</li> <li>• Antecedentes personales de patología isquémica arterial (periférica, cardiaca o neurológica)</li> <li>• Tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Profiláctico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enoxaparina s.c.: 1 mg/kg/día</li> <li>▪ Control con anti-Xa a las 48-72 horas: 0,1-0,4 U/ml</li> </ul> </li> <li>– <b>Terapéutico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enoxaparina: 1 mg/kg/dosis cada 12 horas s.c.</li> <li>▪ Control con anti-Xa: 0,5- 1 U/ml</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. Antiagregación. Indicada si:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterios de enfermedad de Kawasaki asociados</li> <li>• Presencia de aneurismas</li> <li>• Datos clínicos o analíticos de inflamación o trombocitosis superior a 700 000/mm<sup>3</sup></li> <li>• <b>Dosis antiinflamatorias:</b> 30-50 mg/kg/día cada 6 horas, vía oral, hasta que el paciente esté 48 horas afebril</li> <li>• <b>Dosis antiagregante:</b> 3-5 mg/kg/día en una dosis oral hasta 6-8 semanas del inicio de la enfermedad y tras comprobar la normalización del recuento plaquetario, reactantes de fase aguda y ecocardiograma</li> </ul>
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitada evidencia</li> <li>• Medicación de uso compasivo indicado solo en ≥12 años</li> <li>• Con necesidades de oxígeno que revierten con oxigenoterapia de bajo flujo</li> <li>• Con máximo 7 días de síntomas</li> <li>• No si existe ya disfunción multiorgánica o necesidad de 2 inotropos</li> </ul>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183:968-981.e7.
2. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;324:294-96.
3. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771-8.
4. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020;226:45-54.e1.
5. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020;130:5967-5975.
6. Gruber C, Patel R, Trachman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *medRxiv*. 2020 [en prensa].
7. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-8.
8. Sakurai Y. Autoimmune Aspects of Kawasaki Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29:251-261.
9. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). En: Asociación Española de Pediatría [en línea] [consultado el 15/12/2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183:968-981.e7.  
*Revisión de todo el funcionamiento del sistema inmune y como se altera con la enfermedad.*
- Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, Acosta S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527.  
*Revisión muy actualizada de toda la fisiopatología de la enfermedad.*
- Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). En: Asociación Española de Pediatría [en línea] [consultado el 15/12/2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>  
*Consenso sobre el diagnóstico y manejo del síndrome.*