

Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS).



AEP

Asociación Española de Pediatría



Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas



Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos



Sociedad Española de Infectología Pediátrica



Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria



Sociedad Española de Reumatología Pediátrica



Sociedad Española de Urgencias de Pediatría



Grupo de redacción multidisciplinar conformado por la Asociación Española de Pediatría.

1. Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPC):

- a) Javier Pérez-Lescure Picarzo, Cardiología Pediátrica Hospital Universitario Fundación Alcorcón Madrid, Profesor asociado Medicina Universidad Rey Juan Carlos, Junta Directiva de la Sociedad Española Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. fjpllescure@fhacorcon.es
- b) Diana Salas-Mera. Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. diasalmer@gmail.com
- c) Gemma Giralt Garcia, Cardiología pediátrica, Hospital Universitario Hospital Vall d'Hebron, ggiralt@vhebron.net

2. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP)

- a) Juan Carlos de Carlos Vicente (De Carlos, JC), Hospital Universitario Son Espases, Grupo de trabajo de Infecciones (GTI), juanc.decarlos@ssib.es
- b) Alberto García-Salido, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Miembro del Grupo Europeo de Inmunidad en Sepsis (EGIS). Investigador en Instituto de Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. citopensis@yahoo.es
- c) Sylvia Belda Hofheinz, Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Facultad de Medicina. Universidad Complutense, Madrid. Red de Salud Maternoinfantil y del Desarrollo (Red SAMID). sylviabeldahofheinz@gmail.com

3. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP):

- a) Carlos Daniel Grasa Lozano, Servicio Infectología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, carlosgrasa@gmail.com
- b) Jesús Saavedra Lozano. Servicio de Pediatría. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid, jesaave@yahoo.es
- c) Alfredo Tagarro García. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Sofía. Unidad Pediátrica de Investigación y Ensayos Clínicos (UPIC). Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (IMAS12). Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre. Red de Investigación Traslacional en Pediatría (Traslational Research Network in Pediatric Infectious Diseases). Profesor Asociado. Grupo de Investigación en Pediatría. Universidad Europea de Madrid. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Coordinador del Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias. Coordinador del Estudio Epidemiológico de infección por SARS-CoV-2 en Niños (EPICO), alfredotagarro@gmail.com

4. Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria (SEPHO):

- a) José David Martínez-Pajares. Junta Directiva de la Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria. Pediatra Internista, Unidad de Pediatría, Área Sanitaria Norte de Málaga. Miembro del Grupo Multidisciplinar de Investigación Pediátrica del IBIMA. jd_martinezp@hotmail.com
- b) Enrique Villalobos Pinto. Vicepresidente de la Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Responsable de Seguridad del Paciente. Profesor Asociado de la Universidad Autónoma de Madrid. enrique.villalobos@salud.madrid.org
- c) Rosa M^a Pino Ramírez. Unidad de Hospitalización. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, Universitat de Barcelona. rpino@sjdhospitalbarcelona.org



5. Sociedad Española de Reumatología pediátrica (SERPE):

- a) Esmeralda Núñez Cuadros. Jefa de Sección de Pediatría. Sección de Reumatología pediátrica. Vocal junta directiva SERPE. Miembro del Grupo Multidisciplinar de Investigación Pediátrica del IBIMA. Hospital Regional Universitario de Málaga, esmeralda.nunez.sspa@juntadeandalucia.es
- b) Jordi Antón. Sección de Reumatología pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD). Profesor asociado. Universitat de Barcelona. janton@sjdhospitalbarcelona.org
- c) Inmaculada Calvo Penadés, Jefe de Sección Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. calvo_inm@gva.es

6. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP):

- a) Susanna Hernández Bou, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEUP, shernandez@sjdhospitalbarcelona.org
- b) Borja Gómez Cortés. Hospital Universitario Cruces. Miembro del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEUP. Coordinador de la Red de Investigación de la SEUP (RISEUP-SPERG), borja.gomezcortes@osakidetza.eus

Coordinadores:

- Alberto García-Salido.
- Alfredo Tagarro García.



INDICE

Introducción, antecedentes y situación actual	5
Definiciones y diagnóstico diferencial	7
Criterios de sospecha clínica	7
Diagnóstico diferencial	7
Asistencia y estabilización inicial	9
Pruebas complementarias no vinculadas a SARS-CoV-2	11
Pruebas complementarias vinculadas a SARS-CoV-2	13
Técnicas moleculares de amplificación genética	13
Pruebas complementarias de imagen	15
Pruebas complementarias vinculadas a función cardiaca	16
Hospitalización	18
Criterios de traslado e ingreso en UCIP	19
Ingreso en cuidados intensivos pediátricos	21
Soporte respiratorio	22
Soporte hemodinámico	23
Tratamiento farmacológico	24
Tratamiento inmunomodulador	24
Tratamiento antiviral o dirigido a disminuir la replicación viral	26
Tratamiento antitrombótico	26
Tratamiento ácido acetil salicílico:	27
Tratamiento de rescate, ECMO	28
Alta y seguimiento	29
Recomendaciones	30



Introducción, antecedentes y situación actual

La extensión global de la epidemia de enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2 (coronavirus disease 2019 o COVID-19) motivó la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. En España ha sido causa de más de 28.000 muertes. Hasta el 5,2% de la población ha estado en contacto con el virus, siendo la seroprevalencia de IgG del 3,8% en menores de 19 años¹. En la población pediátrica se describe de forma general un curso clínico más leve². En España los pacientes pediátricos menores de 15 años han supuesto un 0,4% de los ingresados, un 0,7% de los ingresados en cuidados intensivos y un 0,15 por mil de los fallecidos².

A principios de mayo de 2020, tras la llegada del brote a países occidentales, se describe que algunos niños desarrollan un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable. El síndrome muestra rasgos clínicos y analíticos similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki (EK), el síndrome de shock tóxico (SST) o síndromes de activación macrofágica (SAM). Este cuadro puede evolucionar de forma grave, incluye en ocasiones miocarditis y shock cardiogénico, y precisa a menudo ingreso en cuidados intensivos pediátricos³⁻⁶.

Varios organismos oficiales como los Centros para el Control de Enfermedades de EEUU (CDC), la OMS, o el Colegio Real de Pediatría de Reino Unido (RCPCH) han intentado definir las características generales de este proceso, pero no se ha llegado aún a un consenso en cuanto a la definición de caso y manejo clínico⁴⁻⁶. Este nuevo síndrome resulta coincidente en el tiempo con la pandemia de SARS-CoV-2 y en la mayoría de las ocasiones se asocia con infección activa o reciente con este virus. A pesar de esto aún no está clara la relación etiológica la mayoría de los pacientes presentan serología IgG positiva y aumento de biomarcadores de inflamación lo que sugiere una disregulación inmunitaria desencadenada por SARS-CoV-2 más que un efecto patogénico directo. De este modo, se han propuesto como nomenclaturas “Síndrome Inflamatorio Multi-sistémico Pediátrico Temporalmente asociado al SARS-CoV-2” (PIMS-TS) y Síndrome Inflamatorio Multi-sistémico en Niños asociado al SARS-CoV-2 (MISC-C, MIS-C)^{5,6}. En este consenso se utilizará la denominación “Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2” o SIM-PedS.



La enfermedad por SARS-CoV-2 y por extensión el SIM-PedS son condiciones a menudo complejas y multiorgánicas. Tal como ha ocurrido en la población adulta, los pacientes pediátricos se beneficiarán de un abordaje multidisciplinar y coordinado por parte de pediatras de diferentes subespecialidades. En este documento se desarrolla y describe un protocolo de actuación consensuado para este tipo de pacientes. Se aborda desde un enfoque multidisciplinar, con la colaboración de varios especialistas pediátricos designados por las sociedades científicas pertinentes, y se basa en la mejor evidencia disponible en el momento de su redacción.



Definiciones y diagnóstico diferencial

Tal y como se ha indicado, la definición de caso difiere ligeramente entre distintos organismos sanitarios (Tabla 1)³⁻⁵. Estas definiciones son susceptibles de ser modificadas en relación con un mayor conocimiento de esta enfermedad.

Criterios de sospecha clínica

Se debe considerar esta nueva enfermedad en áreas con alta incidencia actual o reciente de transmisión o enfermedad por SARS-CoV-2. La presencia de fiebre y afectación de dos o más órganos debe suponer una alerta para el clínico.

Este síndrome tiene expresividad variable⁷. En relación con la EK, muestra semejanza con sus diversos espectros clínicos (EK clásico o completa, EK incompleta, EK con shock-KDSS). Algunos expertos recomiendan de forma general considerar esta nueva enfermedad en aquellos pacientes que cumplan los criterios de EK en alguna de sus formas⁸.

Las siguientes características son de especial interés en la sospecha de SIM-PedS: paciente con criterios de EK completa o incompleta de cualquier edad, presencia de síntomas gastrointestinales (vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea), reactantes de fase aguda elevados, shock, hipotensión, disfunción miocárdica, linfopenia, anemia, plaquetopenia, shock, hipotensión y disfunción miocárdica (Tabla 2)⁹.

Los cuadros clínicos que podrían ser compatibles, son los siguientes:

- 1.- Cuadro clínico compatible con **miocarditis, shock séptico o shock tóxico**.
- 2.- Cuadro clínico compatible con **enfermedad de Kawasaki** completa / incompleta.
- 3.- **Fiebre y dolor abdominal o exantema cutáneo o conjuntivitis**, con alteración analítica compatible (especialmente reactantes de fase aguda o RFA muy elevados y/o alteración de enzimas cardíacas).

Diagnóstico diferencial

Son de obligada consideración las siguientes enfermedades:

- Sepsis de causa bacteriana.



- Otras infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, sarampión en población no inmunizada).
- Abdomen agudo simulando peritonitis/apendicitis.
- Síndrome de shock tóxico estreptocócico o estafilocócico.
- Miocarditis por otros microorganismos.
- Enfermedad de Kawasaki no relacionada con SARS-CoV-2.
- Reacción de hipersensibilidad a fármacos (Síndrome de Stevens Johnson)
- Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica y otras enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes).
- Linfocitosis hemofagocítica primarias o secundarias (síndrome de activación macrofágica).



Asistencia y estabilización inicial

Dado que este cuadro es potencialmente grave, la asistencia y estabilización inicial se basará en la aproximación ABCDE.

- A. Vía aérea: habitualmente se encontrará permeable salvo en presencia de alteración del nivel de conciencia que la comprometa. Se administrará oxígeno suplementario acorde a las necesidades del paciente. Se monitorizará la saturación de oxígeno (SatO₂) y, si está disponible, el dióxido de carbónico espirado (EtCO₂). Se preparará material y medicación para secuencia rápida de intubación por si esta fuera necesaria. En caso de requerir asistencia respiratoria con altas concentraciones de oxígeno se valorará interconsulta a servicio de cuidados intensivos pediátricos para iniciar la asistencia que proceda (ver más adelante).
- B. Ventilación: se monitorizará la frecuencia respiratoria (FR). Se puede observar taquipnea sin dificultad respiratoria (compensatoria de la acidosis metabólica del shock). Si presentase signos de dificultad respiratoria o auscultación patológica, se debe sospechar infección pulmonar asociada o edema pulmonar de causa cardiogénica.
- C. Circulación: valorar tensión arterial (TA), frecuencia cardiaca (FC) y perfusión periférica (relleno capilar, temperatura y coloración cutánea, calidad del pulso). Se canalizará una vía periférica (si sospecha de shock, idealmente dos). Se considerará canalizar vía intraósea si no se logra. En caso de requerir expansiones de volemia administrar soluciones isotónicas (en bolos de 20 ml/kg), valorando la respuesta durante su administración. Reducir volumen y ritmo si hay datos sugestivos de sobrecarga o disfunción miocárdica. Dada la hipoalbuminemia habitual valorar el uso de albúmina al 5% como expansor puntual. En caso de no respuesta a este tratamiento se recomienda el inicio de medicación inotrópica y/o vasoactiva. El fármaco de elección se realizará en base al tipo de shock observado (ver más adelante).
- D. Neurológico: valorar nivel de conciencia, pupilas, glucemia y presencia de dolor con escala adecuada para la edad. Si dolor, administrar analgesia acorde con la intensidad.
- E. Exposición: valorar presencia de exantemas sugestivos de esta entidad y determinar la temperatura. Descartar la presencia de petequias.

Dada la posible situación de shock o fallo respiratorio se debe considerar la posibilidad de infección bacteriana grave y/o sepsis. Se administrará antibiótico de amplio espectro apropiado en función



del foco, previa extracción de hemocultivo y otros cultivos según cada caso. La sospecha de esta nueva enfermedad no debe retrasar el inicio de otros tratamientos antimicrobianos¹⁰.

Todo paciente con sospecha clínica de este cuadro será trasladado a un centro hospitalario que permita su abordaje multidisciplinar. La realización de una gasometría venosa o arterial podría optimizar la estabilización. En los casos graves, será recomendable el traslado a un centro con Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

El traslado se realizará en ambulancia medicalizada o UCI móvil en función de la situación del paciente. Se monitorizarán y vigilarán aquellos datos clínicos que orienten a un empeoramiento clínico. Serán de especial interés los vinculados a la situación respiratoria y hemodinámica^{3,5,10,11}.



Pruebas complementarias no vinculadas a SARS-CoV-2

Se recomienda la realización de un hemograma, bioquímica sanguínea, gasometría con lactato, coagulación (incluyendo dímero-D o DD), estudio de biomarcadores de infección en inflamación y estudio de marcadores de función miocárdica (ver más adelante).

Se deben descartar otras causas infecciosas potencialmente causantes del cuadro clínico, por lo que se recomienda hemocultivo, PCR en aspirado/lavado nasal para antígenos o PCR de patógenos respiratorios y despistaje de otras infecciones según clínica.

En la Tabla 3 se muestran las pruebas complementarias recomendadas en pacientes con sospecha de SIM-Peds. A su vez, se describen las alteraciones más habituales de acuerdo con las series de pacientes pediátricos publicadas hasta la fecha^{9,12,13}.

De forma general, los siguientes parámetros analíticos se han relacionado con peor pronóstico:

- Los pacientes que desarrollan shock presentan con mayor frecuencia linfopenia, anemia y trombopenia, con valores más elevados de ferritina, LDH y DD⁹.
- La aparición de aneurismas coronarios se relaciona con leucocitosis y linfopenia más intensas y mayores elevaciones de proteína C reactiva (PCR)⁹. Cifras más elevadas de PCR también se han relacionado con desarrollo de shock y necesidad de ingreso en UCIP^{12,14,15}.

En comparación con otros cuadros clínicos de inflamación sistémica similares, como la EK o el síndrome de shock tóxico, los pacientes con SIM-Peds presentan habitualmente mayores elevaciones de los parámetros inflamatorios⁹. De forma específica, comparado con la EK clásica, este síndrome se relaciona con mayores elevaciones de PCR, ferritina, citoquinas inflamatorias y NT-Pro-BNP, y con una mayor frecuencia de linfopenia y trombopenia, sin diferencias en los niveles de DD^{13,16}.

Desde el punto de vista inmunitario, los pacientes con SIM-Peds presentan de forma habitual descenso del número absoluto de linfocitos. Es común un aumento de la ratio neutrófilo/linfocito. Ambos hechos se podrían relacionar con la gravedad del cuadro. En la reconstitución inmune se observa disminución de linfocitos CD4+, CD8+ y natural killers (NK). Dicho fenómeno podría estar en relación con la infiltración del tejido extracelular por parte de estas células leucocitarias



pertenecientes al sistema inmune innato¹⁷. En relación a las citoquinas, se puede observar elevación de IL-1 en su forma soluble (IL1beta) e IL-6. La elevación ha sido observada en el síndrome inflamatorio multisistémico y en otros contextos de disregulación inmunitaria vinculados a SARS-CoV-2¹⁸⁻²⁰.



Pruebas complementarias vinculadas a SARS-CoV-2

La mayoría de los pacientes con cuadro clínico compatible presentan positividad para algún tipo de prueba diagnóstica de infección aguda o pasada por SARS-CoV-2. 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. En el caso de empeoramiento clínico que suponga la necesidad de ventilación mecánica invasiva, se recomienda obtener muestra de aspirado traqueal para RT-PCR²¹.

Además se recomienda realizar, al menos, una serología mediante técnica automatizada tanto en pacientes 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 RT-PCR positiva y hasta un 90% serología IgG positiva^{9,16,22}.

Técnicas moleculares de amplificación genética

En el momento de redactar este documento la RT-PCR se considera positiva si amplifica al menos 1 gen (ORF y/o Gen N) de SARS-CoV-2. El tipo de muestra de referencia 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 lavado nasal o el frotis faríngeo^{21,23}. Las heces o el exudado rectal se han empleado, con el inconveniente de que la PCR se inhibe a menudo por la contaminación por otros microorganismos. Las muestras de saliva están en fase de investigación. La positividad refleja la presencia de material genético del virus, pero no implica necesariamente viabilidad del virus. En algunos centros se utiliza la amplificación mediada por transcripción (TMA). Es un método de alta sensibilidad que se utiliza como *screening* y que se confirma mediante RT-PCR.

Serología



Se pueden detectar anticuerpos a partir de los 10 - 15 días desde el contagio, alcanzando la mayor seroconversión acumulada en torno a los 16 - 21 días^{21,23}. Existen varias técnicas:

1. Pruebas rápidas de flujo lateral, que detectan por separado, o de forma conjunta, IgM e IgG.
2. 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.



Pruebas complementarias de imagen

La radiografía o ecografía torácica pueden estar indicadas en caso de sintomatología respiratoria, exploración patológica o para localizar dispositivos (tubo endotraqueal o catéter central). La afectación respiratoria no es un hallazgo de los más destacados en el SIM-PedS, aunque puede presentarse hasta en la mitad o más de los casos como foco de la infección o alterarse por la afectación cardíaca, sobrecarga de volumen o aumento de permeabilidad vascular²⁴.

- La **radiografía de tórax** puede mostrar alteraciones en un elevado porcentaje de casos^{7,24}. Se ha descrito imagen neumónica con infiltrados, condensaciones parcheadas, en vidrio esmerilado o patrón intersticial, atelectasias o derrame pleural. También puede presentar cardiomegalia, redistribución vascular o edema agudo de pulmón.
- En la **ecografía torácica** se pueden observar patrones de neumonía, aumento del agua pulmonar o derrame pleural con líneas B en los segmentos pulmonares inferiores y posteriores, que pueden ir aumentando (síndrome intersticial ecográfico difuso), con condensaciones subpleurales, engrosamiento y desflecamiento de la línea pleural y derrame pleural en seno costofrénico. La neumonía establecida presentará imágenes de consolidación con broncograma aéreo, especialmente en bases y segmentos posteriores.
- La **tomografía computarizada (TC)** torácica no se recomienda de rutina, excepto en neumonía complicada, mala evolución o en paciente inmunocomprometido.

Se realizará ecografía o TC abdominal si existe clínica abdominal sugestiva de abdomen agudo, para detectar complicaciones y la necesidad de cirugía (ej. apendicitis). En el SIM-PEDS está descrita la presencia de ileocolitis.



Pruebas complementarias vinculadas a función cardiaca

Electrocardiograma

El electrocardiograma generalmente es inespecífico. Puede mostrar alteraciones sugestivas de afectación miocárdica, como voltajes bajos, anomalías del segmento ST y onda T y/o intervalo QTc prolongado, siendo necesario en este último caso replantearse la administración concomitante de fármacos que pueden prolongarlo (azitromicina o hidroxicloroquina). Se han descrito diversos grados de bloqueo auriculoventricular, arritmias supraventriculares y ventriculares^{8,12}.

Marcadores de daño miocárdico

En las series publicadas, un porcentaje elevado de estos pacientes presenta elevación de troponina I o T (55-68%) y BNP/NT-proBNP (83-100%), con cifras significativamente mayores en aquellos que desarrollan shock^{9,18}. Detectar la elevación de estos marcadores desde los servicios de Urgencias puede permitir una valoración especializada e inicio precoz del tratamiento¹².

Ecocardiografía

Se recomienda la realización de ecocardiografía a todos los pacientes con SIM-PedS. En las formas leves, en las que apenas aparecen signos de inflamación sistémica ni elevación de reactantes, no es habitual la presencia de alteraciones ecocardiográficas. En las formas más graves se ha descrito disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) con fracción de eyección menor del 55%, disfunción del ventrículo derecho, insuficiencia mitral, derrame pericárdico y dilatación o aneurismas de las arterias coronarias (AC)¹². Se debe determinar el diámetro telediastólico del VI con Z-Score, valorar la función sistodiastólica del VI y VD (fracción de eyección por Teicholz y Simpson, doppler tisular, TAPSE y fracción de acortamiento y *strain* 2D si está disponible), presencia y cuantificación de la insuficiencia mitral, presencia de líquido pericárdico y repercusión hemodinámica, dilatación o aneurismas coronarios, presencia de trombos intracavitarios, especialmente a nivel apical si disfunción severa del VI y en arterias pulmonares y estimación de presiones pulmonares. La evaluación de las AC incluye la determinación del Z-score y clasificación según el Consenso Nacional de la Enfermedad de Kawasaki²⁵.



Resonancia Magnética Cardíaca

Habitualmente no está indicada en el periodo agudo. Se debe valorar su realización en base a la sospecha de afectación cardíaca, la seguridad durante su realización y la disponibilidad en el centro. En caso de disfunción sistólica puede realizarse entre los tres y seis meses tras el diagnóstico para valorar la función ventricular y la presencia de edema y/o fibrosis mediante imágenes de realce tardío.



Hospitalización

Todo paciente con estabilidad clínica y sospecha de SIM-PedS debe ser ingresado en planta de hospitalización para observación y tratamiento si procede (Figura 1). En casos con signos de shock incipiente o establecido, el ingreso se realizará en un centro que disponga de cardiología pediátrica y UCIP.

Se primará que el personal sanitario que esté en contacto con el paciente sea el mínimo necesario. Utilizará, como mínimo, mascarilla FFP2, bata desechable, guantes y protección ocular hasta al menos una segunda RT-PCR negativa.

Dado el carácter multisistémico e infeccioso, cuando no necesiten ingreso en UCIP, se recomienda que estos pacientes ingresen en plantas de pediatría y/o enfermedades infecciosas, con interconsultas e implicación por parte de las especialidades que se ocupan de los órganos más afectados.

- 1. Identificación y acogida:** recepción en planta con identificación, recogida de constantes (incluido el peso), comprobación de dispositivos (vías, sondajes, etc.) y medicación.
- 2. Medidas de aislamiento:** un elevado porcentaje de pacientes tendrán una prueba RT-PCR negativa. Esto indicaría una baja o nula contagiosidad. En casos de posible de infección activa aún con RT-PCR negativa, se recomendarán las siguientes medidas:
 - Realizar segunda RT-PCR.
 - Precauciones de contacto y de transmisión por gotas en habitación individual.
 - Precauciones de transmisión aérea, si se generan aerosoles.
 - El paciente (si es posible) y sus familiares portarán mascarilla quirúrgica.
 - Por parte del personal sanitario se mantendrán, en la medida de lo posible, dos metros de separación con el paciente y familiares.
 - La puerta de la habitación deberá permanecer siempre cerrada.
 - Permanecerá en la habitación un solo familiar (asintomático) cumpliendo con las medidas de prevención y control de la infección recomendadas (mascarilla quirúrgica, bata y lavado de manos frecuente), y sin poder usar las zonas comunes.



- Se facilitará la comunicación del personal con el paciente/familiares por teléfono móvil (u otros dispositivos externos disponibles).
- 3. Monitorización:** se recomienda pulsioximetría continua (frecuencia cardíaca y SatO₂) y determinación de diuresis y TA, al menos, por turno.
- 4. Tratamiento de soporte:**
- Antitérmicos: de primera elección paracetamol oral o intravenoso. Se considerará en caso de persistencia de fiebre o respuesta parcial la aplicación de metamizol intravenoso u oral.
 - Fluidoterapia: se preconizará el uso de sueros isotónicos o balanceados. Se deben vigilar signos de deshidratación, sobrecarga hídrica o intolerancia oral.
 - Antibioterapia en base a sospecha clínica y protocolos del centro.
 - Oxigenoterapia si precisa.
 - Tratamiento antiagregante y anticoagulante en pacientes seleccionados (ver apartado de tratamiento).
- 5. Valoración cardiológica:** se recomienda realizar ecocardiografía, electrocardiograma (ECG), biomarcadores de lesión cardíaca (troponinas) y BNP o NT-proBNP en las primeras 12 horas de ingreso. Se repetirán si no se observa mejoría clínica o no hay respuesta al tratamiento realizado (ver más adelante).
- Seguimiento del paciente:
 - a. Estudio normal: ECG y marcadores a las 72 horas, y valorar ecografía en 1-2 semanas. Además se repetirá ecocardiografía a las 6 semanas del diagnóstico.
 - b. Elevación de marcadores de lesión cardíaca: repetir estudio a las 24 horas.
 - c. Dilatación coronaria: repetir ecografía, ECG y marcadores cada 2-3 días, hasta que el tamaño de las coronarias se normalice o estabilice, con seguimiento posterior según el Consenso Nacional de EK. Si aparecen aneurismas gigantes, valorar realizar angioTC de coronarias²⁵.
 - d. ECG diario si se utiliza medicación que pueda prolongar el intervalo QTc.

Criterios de traslado e ingreso en UCIP

La presencia de alguno de los siguientes hallazgos supondrá su valoración por intensivistas pediátricos. En caso de no encontrarse en un centro con este servicio, se procederá a solicitar el traslado un centro con UCIP.



- a. Inestabilidad hemodinámica a pesar de expansión de volemia, con hipotensión arterial o signos de hipoperfusión clínicos o gasométricos (acidosis metabólica, hiperlactacidemia).
- b. Requerimiento de soporte vasoactivo.
- c. Afectación miocárdica comprobada por ecocardiografía.
- d. Alteración del estado de conciencia sin mejoría a pesar de tratamiento optimizado.
- e. Requerimiento de soporte respiratorio superior a oxigenoterapia en gafas nasales. En caso de no mejoría en un periodo nunca superior a las ocho horas valorar traslado. El uso de asistencia con alto flujo en cánulas nasales en planta de hospitalización, dado el rápido empeoramiento que pueden presentar estos pacientes, no es recomendable y se debe interpretar como un signo de empeoramiento y traslado²⁶.
- f. Signos de disfunción de dos o más órganos que no responde o que no muestra mejoría a pesar de tratamiento sintomático, inmunomodulador si se considera y medidas de soporte adecuadas²⁷.



Ingreso en cuidados intensivos pediátricos

Se realizará el ingreso en una habitación aislada, preferentemente con presión negativa si se prevén maniobras que produzcan aerosoles. El personal que entre en contacto con el paciente, será el mínimo necesario y llevará, como mínimo, mascarilla FFP2, bata desechable, guantes y protección ocular²⁸.

Si se requieren maniobras que produzcan aerosoles, se utilizará mascarilla FFP3, gafas de protección integral, mono integral o capucha, bata desechable impermeable o, si no lo es, con delantal impermeable y guantes. En caso de requerir maniobras como la intubación se utilizará doble guante.

Estará acompañado de un familiar (padre o madre) que seguirá las medidas de aislamiento e higiene que se le indiquen y que llevará, como mínimo, mascarilla quirúrgica, bata y guantes.

Si los resultados de RT-PCR resultan negativos, se valorará modificar las medidas de protección, manteniendo siempre el aislamiento por contacto y por gotas.

Se realizará la monitorización habitual establecida para los pacientes ingresados en UCIP, en función de su situación y gravedad. Como mínimo se realizará una monitorización continua ECG, respiratoria, de pulsioximetría, de tensión arterial no invasiva (TAM) y diuresis, así como monitorización periódica gasométrica, analítica y ecográfica. En los casos graves, se valorará realizar una canalización arterial y venosa central precoces. La monitorización no invasiva de la saturación regional de oxígeno (rSO_2) puede ser útil. En los pacientes más graves, se recomienda monitorizar la saturación venosa central de oxígeno ($SvcO_2$), el gasto cardiaco (IC) y las resistencias periféricas (RP)^{26,27}.



Soporte respiratorio

Aunque estos pacientes precisan frecuentemente soporte respiratorio, habitualmente es debido a la repercusión cardíaca y/o hemodinámica existente. Se ha descrito hasta un 70% de afectación respiratoria, pero no está claro que sea primaria²⁴.

- Se administrará oxigenoterapia para mantener SatO_2 entre 94-98% mediante gafas nasales cubiertas con mascarilla quirúrgica.
- Si por la situación clínica o gasométrica la oxigenoterapia no fuera suficiente, se valorará el uso de oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o de ventilación no invasiva (VNI), aunque son procedimientos que pueden generar aerosoles, por lo que siempre debe hacerse con las medidas de aislamiento y protección adecuadas (ver apartado correspondiente).
 - Si hay hipoxemia sin hipercapnia, considerar iniciar OAF.
 - Si la OAF no es efectiva o como alternativa a ésta, iniciar VNI con CPAP, con mascarilla buconasal, facial total o Helmet (este último es el modo más estanco). Si existe hipercapnia asociada, valorar el uso de BIPAP²⁹.
- Si no hay una mejoría clara de los parámetros clínicos (FC, FR, dificultad respiratoria) y de oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, $\text{Sat.O}_2/\text{FiO}_2$) en las primeras horas del soporte con OAF o VNI, se recomienda intubación precoz y ventilación mecánica invasiva. Además, se valorará intubación precoz si existe deterioro del estado de conciencia o shock refractario a fluidos o resistente a catecolaminas²⁹.

En caso de intubación, preoxigenar con O_2 al 100% con mascarilla facial durante 5 minutos, evitando en lo posible la ventilación balón-mascarilla y realizando el procedimiento con las medidas de protección recomendadas.

Se recomiendan los siguientes parámetros iniciales: V_T 4-8 ml/kg, búsqueda de PEEP óptima para lograr un reclutamiento adecuado, Presiones mesetas <30 cm H_2O y *Drive Pressure* <15 cm H_2O ²¹. Si evoluciona a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) moderado-severo, se recomienda intubación precoz, siguiendo las recomendaciones de ventilación protectora arriba indicadas, con hipercapnia permisiva, uso de prono y de bloqueo neuromuscular si es preciso. Se reserva el óxido nítrico para situaciones de hipoxemia refractaria, especialmente si está asociada a hipertensión pulmonar³⁰.



Soporte hemodinámico

La inestabilidad hemodinámica se encontrará habitualmente relacionada con shock vasopléjico y/o disfunción cardíaca⁴. En caso de marcadores elevados inflamatorios, troponina y NT pro-BNT elevados, o alteraciones electrocardiográficas, se recomienda siempre una evaluación ecocardiográfica precoz (función sistólica y diastólica biventricular, valoración del estado de volemia y su respuesta a expansores de volumen, valoración del volumen latido aórtico y presencia de derrame)³¹.

Los objetivos del tratamiento hemodinámico serán (Figura 2):

- Clínicos: normalización de TA, FC, pulsos periféricos, estado de conciencia, perfusión de extremidades (coloración y frialdad distal, relleno capilar < 2 s) y diuresis.
- Gasométricos: normalización de ácido láctico y exceso de Base (EB).
- Monitorización avanzada: IC 3,3-6 ml/min/m², resistencias periféricas 800-1600 Dy-s/cm/m² y Sat.vcO₂ > 70%.

Si presenta hipotensión arterial o signos de hipoperfusión, (con o sin taquicardia), se realizará expansión de volumen de 10-20 ml/kg vigilando estrechamente signos de sobrecarga de volumen.

Se considerará shock refractario a líquidos si la hipotensión persiste tras dos expansiones de volumen (hasta 40 ml/kg), con especial precaución con la sobrecarga hídrica si tiene disfunción cardíaca³⁰.

Se iniciará apoyo inotro/vasopresor según el tipo de shock, inicialmente con adrenalina o noradrenalina (ésta preferentemente si es vasopléjico, ver figura 2)¹⁰.

En la disfunción cardíaca, además de adrenalina, valorar asociar milrinona o si es moderada/grave, levosimendán.

Si hay una hipotensión refractaria, realizar tratamiento vasopresor con noradrenalina o adrenalina a dosis más altas (> 0,2 mcg/kg/min). Si persiste hipotensión, añadir corticoides (si no se han iniciado ya) y considerar administrar vasopresina.

Si aparecen arritmias, tratarlas de forma inmediata según el tipo y el deterioro clínico que producen (valorar amiodarona o cardioversión en casos graves).



Tratamiento farmacológico

En todos los casos se realizará tratamiento antibiótico si existe sospecha de infección bacteriana, sin retrasarlo a pesar de considerar que el paciente presente un SIM-PedS. Se aplicarán las recomendaciones y protocolos de cada centro hospitalario adecuados a la edad y foco infeccioso considerados como más probables. Se describen a continuación los fármacos que en base a la evidencia y experiencia clínica disponible se recomiendan de forma generalizada para el tratamiento de esta nueva enfermedad. El tratamiento inmunomodulador se debe usar de forma escalonada, constituyendo la primera línea el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y/o corticoides^{24,32}. En casos graves o sin respuesta, se recomienda combinarlos.

Tratamiento inmunomodulador

Inmunoglobulina intravenosa

Se propone el uso de IGIV en dosis de 2 g/kg, sobre todo en aquellos casos que cumplen criterios de EK o de síndrome de shock tóxico^{11,16}. En caso de inestabilidad hemodinámica se podrá administrar 1 g/kg/día durante dos días. Se consideraría la administración de una segunda dosis a las 36 horas de la finalización de la primera ante la persistencia de fiebre^{16,31}.

Corticoides sistémicos

Se propone la administración de corticoides intravenosos, tanto como primer escalón, como para aquellos pacientes que no respondan a una primera dosis de IGIV. Se debe considerar su uso precoz ante factores de riesgo para la presencia de aneurismas coronarios o criterios analíticos compatibles con SAM^{19,25}.

Se proponen tres opciones de administración:

- Formas leves-moderadas: metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días y suspender. En aquellos casos que requieren de un tratamiento de 6 o más días o bien persiste clínica o biomarcadores de inflamación elevados, se realizará paso posterior a prednisona oral y reducción progresiva en 2-3 semanas.
- Formas graves (shock, especialmente si requieren altas dosis de inotrópicos/vasopresores): metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días o metilprednisolona intravenosa 30 mg/kg/día durante 1-3 días (máximo 1 gramo). Se



continuará en caso de buena respuesta con prednisona oral a 1-2 mg/kg/día, con disminución progresiva hasta normalización de los parámetros inflamatorios.

- Formas Kawasaki-like: asociar corticoides conjuntamente con las IGIV en los pacientes de alto riesgo de resistencia a IGIV (varón, menor de 12 meses, PCR mayor de 100 mg/L, plaquetas menores de 300.000/mm³, ALT mayor de 100UI/L, neutrofilia superior al 80%, Sodio menor de 133 mmol/L)⁸.

En caso de falta de respuesta a IGIV y corticoides, se ha propuesto el tratamiento con fármacos inmunosupresores selectivos (biológicos). Es importante que en los equipos que tratan estos pacientes se incluyan especialistas pediátricos con experiencia en la utilización de estos fármacos.

Bloqueo de IL-1

El bloqueo de interleucina 1 (anakinra) se ha utilizado con éxito en la neumonía grave con hiperinflamación por SARS-CoV2³³, SAM y en EK refractaria a IGIV/corticoides. En base a esto podría ser de utilidad en SIM-PedS. Su vida media corta, su rapidez de acción y la escasa asociación a sobreinfecciones bacterianas, lo postulan como un fármaco seguro. Aunque se presenta en jeringa para administración subcutánea, se ha empleado vía intravenosa en casos graves^{4,9,12}. Se mantendría durante 5-14 días, según respuesta clínica (Tabla 4).

Bloqueo anti-TNF

Infliximab se ha propuesto como una alternativa al tratamiento en los pacientes con EK resistente a IGIV, sin embargo, en los ensayos clínicos, aunque aceleró la mejoría clínico-analítica, no modificó el pronóstico a nivel coronario a largo plazo^{9,10}. La experiencia en SIM-PedS es limitada (Tabla 4).

Bloqueo IL-6

Tocilizumab está aprobado para el tratamiento del síndrome liberador de citoquinas asociado a CART y existen diferentes ensayos para el tratamiento de pacientes con neumonía asociada a COVID-19. Aunque se ha empleado puntualmente en el SIM-PedS, el uso de tocilizumab en pacientes con EK podría acelerar la formación de aneurismas coronarios^{34,35} (Tabla 4).



Tratamiento antiviral o dirigido a disminuir la replicación viral

En el momento de redactar este documento no se ha descrito evidencia en relación a la eficacia y seguridad de ningún fármaco dirigido contra el virus en la infancia³⁶. Al tiempo, no se recomienda el uso de hidroxicloroquina. No se dispone de resultados en niños encontrándose su eficacia muy discutida en adultos³⁷⁻³⁹. Del mismo modo no se recomienda la combinación de hidroxicloroquina y azitromicina dada su dudosa efectividad clínica y su potencial capacidad arritmogénica al prolongar ambos fármacos el intervalo QTc^{39,40}.

A pesar de que el papel del SARS-CoV-2 en el SIM-PedS no está claro, en caso de infección activa, alta sospecha o casos graves cabe plantearse el tratamiento con remdesivir. Siempre se debe valorar su utilidad según los hallazgos radiológicos y microbiológicos. En el momento actual existe poca evidencia de su utilidad en COVID-19 a pesar de algunos datos prometedores en adultos. Su uso en pediatría está restringido y de momento solo se consigue a través de ensayo clínico o como uso compasivo previa autorización⁴¹.

Tratamiento antitrombótico

Hasta la fecha, hay pocos casos pediátricos con COVID-19 que hayan desarrollado complicaciones tromboembólicas, por lo que parece que el riesgo en niños es menor que el observado en adultos⁴¹. Se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en caso de pacientes con enfermedad de base protrombótica o pacientes graves con imposibilidad de deambulación. En caso de enfermedad tromboembólica venosa habría que cambiar a dosis de tratamiento, con ajuste de la dosis según los niveles de anti-Xa.

En los siguientes casos se considerará el uso de heparina de bajo peso molecular:

- a. Dímero D igual o superior a 6 veces su valor normal.
- b. Presencia de trombosis diagnosticada en el paciente.
- c. Paciente inmovilizado.
- d. Presencia de aneurismas gigantes.
- e. Disfunción severa del ventrículo izquierdo (FE<30%).
- f. Antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica.
- g. Antecedentes personales de patología isquémica arterial (periférica, cardiaca o neurológica).



Pautas recomendadas:

- Enoxaparina subcutánea 1 mg/kg/día (si insuficiencia renal con filtrado glomerular menor de 30 mL/min/m², se utilizará una dosificación de 0,25 mg/kg/12 h). Control de anti-Xa a las 48-72h (nivel recomendado 0,3-0,49). Mantener hasta resolución del cuadro y hasta dímero D normalizado según valores de referencia en el centro de ingreso.
- Pacientes con tromboembolismo o sospecha de trombosis venosa profunda: enoxaparina 1 mg/kg/dosis cada 12 horas SC. En dosis de anticoagulación (0,5-1 de anti Xa). Control de anti-Xa a las 48h (ajuste de dosis según referencia). Se mantendrá durante todo el ingreso realizándose consulta al servicio de hematología de forma previa al alta.

Tratamiento ácido acetil salicílico:

Indicación antiinflamatoria: se utilizará en aquellos SIM-PedS que cumplan criterios de EK clásico o incompleto. Será indicado junto con la IGIV. Se debe iniciar tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a 30-50 mg/kg/día cada 6 horas, vía oral, hasta que el paciente esté 48 horas afebril. En ese momento se disminuirá a dosis antiagregante, 3-5 mg/kg/día en una dosis oral. Se mantendrá esta dosis hasta 6-8 semanas del inicio de la enfermedad y tras comprobar la normalización del recuento plaquetario, reactantes de fase aguda y ecocardiograma²⁵.

Indicación antiagregante: los SIM-PedS con afectación clínica grave, presencia de aneurismas, datos clínicos o analíticos de inflamación y/o trombocitosis superior a 700.000/mm³ se valorará AAS a dosis antiagregante durante 6 semanas (confirmando ecocardiografía normal tras este periodo). Esta recomendación se realiza porque se ha descrito alteraciones coronarias también en pacientes sin características de EK o EK⁹.



Tratamiento de rescate, ECMO

Podrán ser candidatos a ECMO los pacientes con SIM-PedS que presenten un cuadro clínico refractario a las medidas convencionales máximas. Así, en caso de shock persistente (hipotensión mantenida pese a tratamiento máximo, bajo gasto cardíaco refractario y signos de hipoperfusión), con situación que se prevé reversible y que no presentan contraindicaciones absolutas para ECMO. Se seguirán las indicaciones y las contraindicaciones habituales⁴².

Resultará fundamental derivar estos pacientes antes de que su condición haga imposible el transporte convencional. En estas ocasiones, valorar el transporte en ECMO con canulación en su hospital de origen por equipos entrenados.

En los casos publicados la indicación de ECMO es hemodinámica, precisando ECMO veno-arterial, en caso de bajo gasto con disfunción orgánica secundaria, $IC < 2 \text{ L/min/m}^2$, disfunción ventricular severa con $FE < 30\%$ con hipoperfusión tisular o hipotensión arterial para la edad refractarios a la optimización máxima del soporte convencional, especialmente si existe acidosis metabólica. La ECMO veno-venosa se considerará en la insuficiencia respiratoria refractaria al tratamiento convencional. En todos los casos se consultará el centro de referencia de ECMO, si no está disponible en nuestro centro, para su valoración.

La cirugía de canulación es un procedimiento de riesgo que requiere una adecuada protección de los equipos, sabiendo que las gafas lupa no sustituyen a las pantallas de protección. Se deben seguir los protocolos de ECMO habituales, prestando especial cuidado en la anticoagulación, dado que estos pacientes pueden tener un estado procoagulante.

En general, los pacientes muestran mejoría en poco tiempo pudiéndose decanular tras unos días. Si esto no ocurre, se debe descartar la aparición de otras complicaciones.



Alta y seguimiento

El alta se consensuará entre los especialistas. Se evaluará el riesgo potencial de transmisión de SARS-CoV-2 en domicilio, en función de los resultados de la RT-PCR y la serología. Aunque no hay certeza, se considera que los pacientes con RT-PCR negativa y serología IgG positiva no son infecciosos. A su vez, la presencia de serología IgG positiva con RT-PCR positiva o positivización de esta prueba tras previas negativas se interpreta actualmente como detección de restos virales sin capacidad infectiva.

Se recomienda un seguimiento ambulatorio multidisciplinar y coordinado de síndrome clínico y sus consecuencias por los especialistas pediátricos hospitalarios más implicados, con la participación de los pediatras de atención primaria.

Criterios de alta hospitalaria:

No existen criterios estandarizados globales para dar de alta a pacientes pediátricos con SIM-PedS. En cualquier caso, es necesario individualizar, dado que deben ser tenidos en cuenta múltiples factores.

1. Afebril, al menos en las últimas 24-48 horas.
2. Sin necesidad de oxígeno durante 12-24 horas (aire ambiente, SpO2 mayor o igual a 90-92% y sin signos de dificultad respiratoria).
3. Mejoría/normalización de las pruebas de imagen (radiografía de tórax, normalización de la función cardíaca).
4. Mejoría analítica. Monitorizar y comprobar normalización o mejoría de linfopenia, reactantes de fase aguda, DD, IL-6 y biomarcadores cardíacos. Se puede considerar no repetir si es normal al ingreso y/o existe una clara mejoría clínica durante el mismo.
5. Ingesta oral adecuada.
6. Capacidad o posibilidad de completar el tratamiento en casa, si es necesario.



Recomendaciones

1. Todo paciente con sospecha de SIM-PedS deberá ser ingresado en un centro hospitalario que permita un abordaje pediátrico multidisciplinar.
2. En la asistencia inicial se solicitará hemograma, coagulación, pruebas de función renal y hepática, enzimas cardíacas (Troponina, BNP/NT-ProBNP), gasometría, biomarcadores inflamatorios y estudio microbiológico no vinculados a coronavirus (cultivos y otros según clínica). Se añadirán pruebas de imagen en función de la afectación clínica o sospecha diagnóstica.
3. Se recomienda obtener una muestra respiratoria para realización de RT-PCR para SARS-CoV-2. Se recomienda realizar al menos un estudio serológico mediante técnica automatizada.
4. Siempre se realizará ecocardiografía en las primeras 24 horas de ingreso para valorar función cardíaca y afectación coronaria. Esta prueba se utilizará además para la determinación del tipo de shock y su tratamiento. En caso de disfunción miocárdica se recomienda el traslado a centro con cuidados intensivos pediátricos.
5. Se mantendrán medidas de aislamiento para el paciente y sus cuidadores. Se establecerán medidas de protección para los profesionales hasta descartar infección activa por SARS-CoV-2.
6. Se monitorizará estrechamente la situación hemodinámica y respiratoria. Ante empeoramiento significativo o no mejoría en un periodo nunca superior a ocho horas se considerará el traslado a un centro con unidad de cuidados intensivos pediátricos. Si es necesario el uso de oxigenoterapia de alto flujo en planta de pediatría se considerará siempre la posibilidad de traslado a UCIP o a hospital con UCIP. Previo al mismo se realizará su estabilización, basada en la aproximación ABCDE.
7. En cualquier momento de la asistencia se procederá al traslado ante un shock que no responde a expansión de volemia.
8. En los casos graves se iniciará tratamiento inotrópico y vasopresor de forma precoz. Se recomienda con posterioridad monitorización invasiva y medición del gasto cardíaco.
9. El soporte respiratorio deberá ser proporcional a la situación clínica y hemodinámica. En el paciente grave la oxigenoterapia de alto flujo o la ventilación no invasiva pueden ser



medidas de soporte adecuadas cumpliendo con las medidas de protección frente a la producción de aerosoles.

10. Se realizará intubación precoz si hay un shock refractario a fluidos y/o catecolaminas o no existe una mejoría respiratoria con un soporte no invasivo en las primeras horas. En caso de requerir ventilación mecánica invasiva, se minimizará su repercusión hemodinámica y se utilizarán las estrategias habituales de ventilación protectora. En situación de inestabilidad refractaria al tratamiento, se valorará el traslado precoz a un centro con programa de ECMO.
11. El tratamiento inmunomodulador se pautará de forma escalonada. Se recomienda de primera elección el uso de IGIV y/o corticoides intravenosos. En pacientes con falta de respuesta IGIV o factores de riesgo de afectación de coronarias por signos y síntomas compatibles con EK, shock con o sin requerimiento de inotrópicos o síndrome de activación macrofágica se considerará siempre la administración de corticoides.
12. En el caso de infección activa por SARS-CoV-2, y considerando la gravedad del cuadro clínico, se considerará el uso de remdesivir.
13. Se considerará la profilaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes con factores de riesgo protrombóticos o pacientes graves con imposibilidad de deambulación. En caso de enfermedad tromboembólica venosa se usará heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas.
14. Se recomienda el uso de AAS a dosis antiagregante en aquellos cuadros de SIM-PedS con criterios de EK clásica/completa o incompleta. Se valorará su uso en los cuadros graves de SIM-PedS sin criterios de EK.
15. Se recomienda en todos los pacientes con SIM-PedS, incluidos aquellos con coronarias no afectadas, seguimiento cardiológico con ecocardiografía a las dos y seis semanas del episodio agudo.
16. Se realizará seguimiento en función de la clínica del paciente por parte de los especialistas pediátricos implicados en la atención recibida o la infección por SARS-CoV-2.



Tabla 1: Definiciones de SIM-PedS por 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).

<p>OMS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Paciente <19 años con fiebre ≥ 3 días ● Y dos de los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ● Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies) ● Hipotensión o shock ● Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-proBNP) ● Evidencia de coagulopatía (alteración de TP, TTPa o valores elevados de dímeros D) ● Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal). ● Y 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 o estreptocócico. ● Y evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto probable con un caso de COVID-19.
<p>CDC</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 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) 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 ● Y evidencia de COVID-19 reciente o actual (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o con contacto con caso de COVID-19 en las últimas 4 semanas.
<p>RCPCH, UK</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Fiebre persistente ● Y signos de respuesta inflamatoria (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia) ● Y evidencia de disfunción orgánica o multiorgánica (shock, cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal o neurológica), con características adicionales (ver tabla en la definición de caso). Puede incluir diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta. ● Y exclusión de otras causas infecciosas, incluyendo sepsis bacteriana, shock tóxico estreptocócico o estafilocócico e infecciones asociadas a miocarditis como enterovirus. ● La RT-PCR para COVID-19 puede ser positiva o negativa
<p>Leyenda: Tiempo de Protrombina o TP, Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado o TTPa, Velocidad de Sedimentación Globular o VSG, Proteína C Reactiva o PCR, Procalcitonina o PCT, Interleucina 6 o IL-6.</p>	



Tabla 2: Datos clínicos y analíticos observados con mayor frecuencia.

Datos clínicos
<ul style="list-style-type: none"> ● Fiebre casi 100% de los casos; fiebre > 3 días (una fiebre de corta evolución no lo descarta). ● Síntomas digestivos (> 50%): dolor abdominal, vómitos, diarrea. ● Exantema (eritrodermia escarlatiniforme, eritema multiforme, livedo reticularis), conjuntivitis no exudativa, alteraciones mucosas, edemas periféricos (>2/3 de los pacientes) ● Shock, taquicardia, hipotensión, hipoperfusión (alrededor de la mitad de los pacientes) ● Cefalea, meningismo, confusión (10-20%) ● Síntomas respiratorios: tos, disnea (10-20%)
Datos Analíticos
<ul style="list-style-type: none"> ● Hemograma: Leucocitosis con linfopenia, neutrofilia y plaquetopenia. ● Marcadores de inflamación: elevación de PCR, VSG, ferritina, fibrinógeno, LDH, IL-6. Procalcitonina normal o elevada (en ausencia de infección bacteriana). ● Coagulación: fibrinógeno, D-Dímero elevado. ● Bioquímica: Hiponatremia, Hipoalbuminemia, Elevación de transaminasas (ALT, AST) ● Marcadores cardíacos: NT Pro-BNP muy elevado (> 200 ng/L), elevación de enzimas miocárdicas (troponina-I, CPK-MB).



Tabla 3. Pruebas complementarias recomendadas y alteraciones más habituales.

PRUEBA	ALTERACIÓN
Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> - Leucocitosis (habitualmente < 20.000/mm³) con linfopenia. - Anemia variable. - Trombopenia leve (normalmente > 50.000/mm³).
Ionograma	<ul style="list-style-type: none"> - Hiponatremia.
Bioquímica hepática y albúmina	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de transaminasas. - Hipoalbuminemia
Bioquímica cardíaca*	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de BNP (>35 pg/ml) o NT-proBNP (>125 pg/mL) y troponina ultrasensible (>14ng/L).
Gasometría	<ul style="list-style-type: none"> - Acidosis metabólica/respiratoria, según estado clínico.
Marcadores inflamatorios*	<ul style="list-style-type: none"> - Elevación de PCR (>20 mg/dL), PCT (>0.5 mcg/mL), IL-6 (>8.5 pg/mL) y ferritina (>120 mg/dL).
Estudio de coagulación	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de fibrinógeno (> 400 mg/dL) - Aumento significativo del dímero-D (>500 ng/mL). - TP/TPPA alterados.
Hemocultivo	<ul style="list-style-type: none"> - Generalmente negativos.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar la presencia de coinfecciones. - Urocultivo. - PCR en aspirado nasal para patógenos respiratorios. - Cultivo de heces/PCR patógenos en heces.

*Valores orientativos, considerar los de referencia para cada centro hospitalario.



Tabla 4. Dosificación, precauciones y forma de administración de los inmunomoduladores.

FÁRMACO	DOSIS	DILUCIÓN	EFFECTOS SECUNDARIOS	PRECAUCIONES
Anti-IL-1	ANAKINRA SUBCUTÁNEO 2 mg/kg/día con ascenso progresivo hasta 8 mg/kg/día c/12h ¹ (dosis máxima 400 mg/día) INTRAVENOSO ² 2 opciones: *Pauta similar a la vía subcutánea * Perfusión continua < 20 kg: 2 mg/kg dosis única, seguido de 0,02 ml/kg/h en pc > 20 kg: 2 mg/kg dosis única, seguido de 0,01 ml/kg/h Dosis máx 400 mg/día	Si intravenosa diluir con SF con concentración 4-36 mg/ml	Reacción local en lugar de inyección, cuadro pseudogripal, neutropenia, cefalea, mialgias, susceptibilidad infecciones	Aplicar frío local en el punto de administración subcutánea. Monitorizar transaminasas
Anti-TNFα	INFLIXIMAB 5 mg/kg	Diluir el volumen de dosis reconstituida en 250 ml de SF. Administrar en 2 horas	Reacción anafiláctica, infecciones	Valorar premedicar con antihistamínico y corticoide para evitar reacción infusional
Anti-IL-6	TOCILIZUMAB Dosis única < 30 kg: 12 mg/kg > 30 kg: 8 mg/kg (dosis máxima 800 mg)	< 30 Kg: diluir en 50 ml de SF > 30 kg: diluir en 100 ml de SF Administrar en 1 hora	Neutropenia, trombopenia, hipertransaminasemia, infecciones, perforación intestinal	Vigilancia estrecha de infecciones asociadas (evita ascenso PCR) No usar si <100.000 plaquetas, < 500 neutrófilos o GOT/GPT > 3 veces el valor basal

¹ Si > 100 mg/día de Anakinra, se administrará c/8-12h o en perfusión continua.

² Se prefiere la vía intravenosa si dosis > 100 mg/día, plaquetas < 20.000 o complicaciones hemorrágicas, edema marcado



Tabla 5. Dosificación y efectos secundarios de fármacos antivirales

FÁRMACO	INDICACIÓN	DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS	MONITORIZACIÓN
REMDESIVIR (intravenoso)	Ensayo clínico / uso compasivo	<p>- 2.5-40 Kg</p> <p>Dosis carga: 5 mg/Kg/24 horas (1 dosis)</p> <p>Dosis mantenimiento: 2.5 mg/Kg/24 horas</p> <p>- ≥40 Kg</p> <p>Dosis carga: 200 mg/24 horas (1 dosis)</p> <p>Dosis mantenimiento: 100mg/24 horas</p>	Hipertransaminasemia Alteración función renal	Transaminasas Función renal

Figura 1. Tratamiento hospitalario del paciente con SIM-PedS

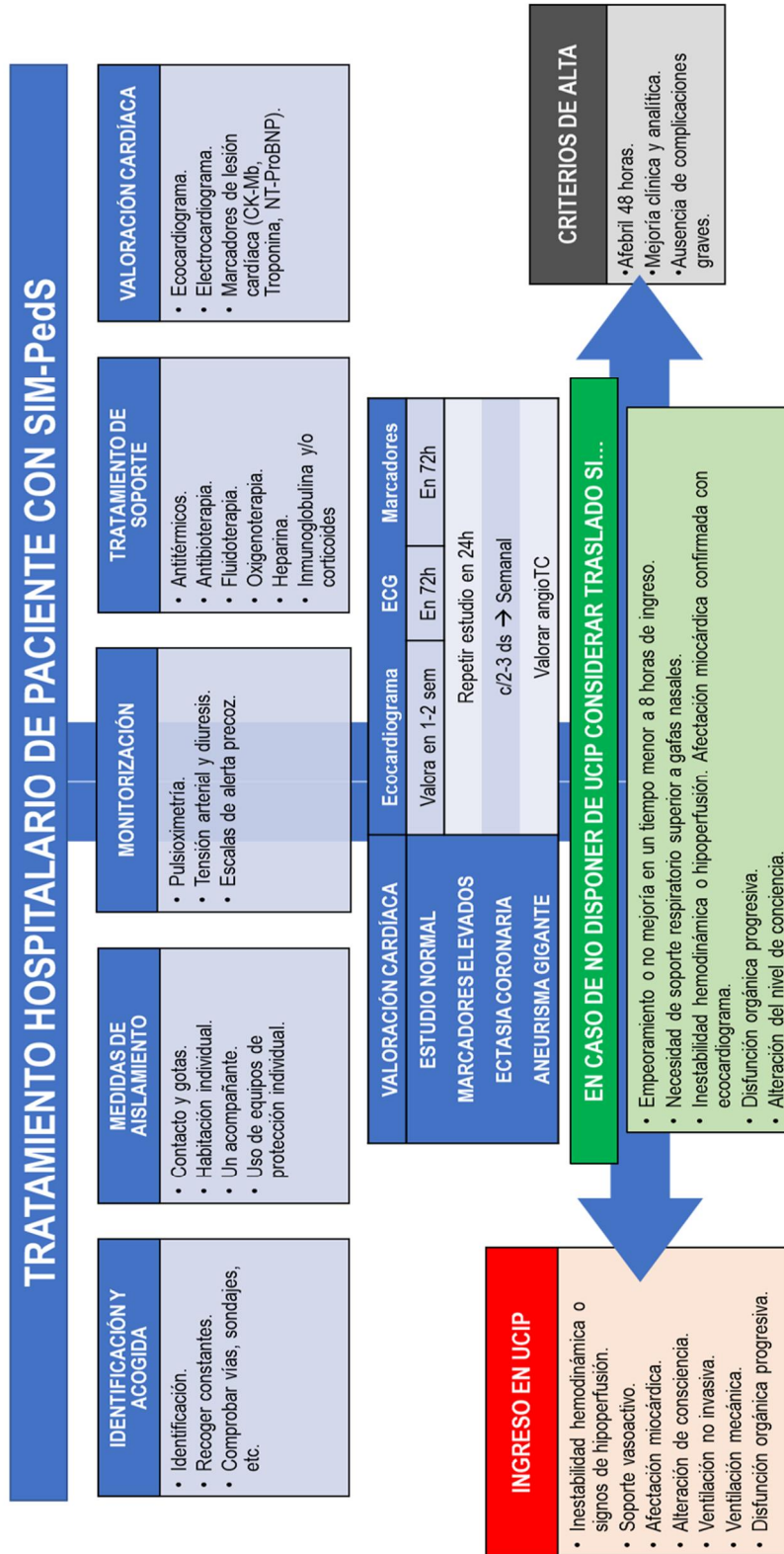
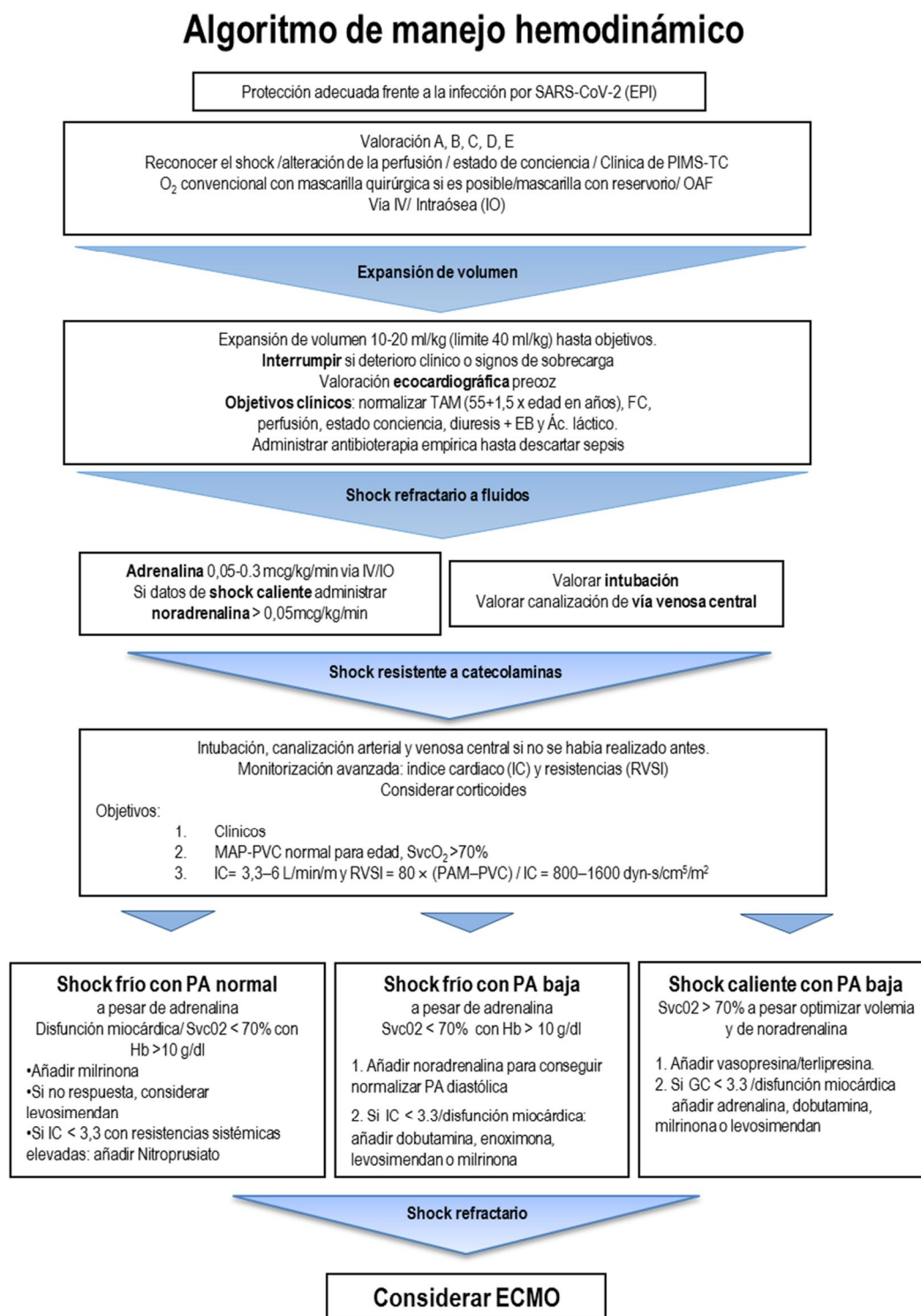




Figura 2. Manejo hemodinámico del paciente con SIM-PedS



Modificado de: American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Critical Care Medicine 2017; 45: 1062-93 FC: Frecuencia Cardiaca, FR: Frecuencia Respiratoria, PAS: presión arterial sistólica, PAM: presión arterial media, IC: índice cardiaco, RVSI: índice de resistencia sistémicas



Conflicto de intereses

Jordi Antón ha obtenido becas para proyectos de investigación, recibido honorarios por conferencias y consultorías y asistido a congresos médicos con el soporte de Sobi y Roche. Esmeralda Núñez ha participado en actividades formativas de AbbVie, Roche y Sobi. Inmaculada Calvo ha participado en actividades formativas de Novartis, AbbVie, Sobi, Roche y GSK. También ha colaborado en *workshops* de GSK, Novartis y Sobi. Javier Pérez-Lescure Picarzo ha realizado formación remunerada para MSD. El resto de autores de este consenso no presenta conflicto de intereses.



Bibliografía

1. Estudio ENE-COVID19: segunda ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. 2020. (Accessed June 16, 2020., at https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf.)
2. COVID-19/Informe nº 33. Análisis de los casos de COVID-19 hasta el 10 de mayo en España a 29 de mayo de 2020.pdf. 2020. (Accessed 30 June 2020, at <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes>)
3. Emergency Preparedness and Response Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease. 2020. (Accessed June 16, 2020., at https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp.)
4. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020. (Accessed 6 de junio de 2020, at <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.)
5. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. . 2020. Accessed June 16, 2020,
6. Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children. 2020. (Accessed 19 June 2020, at <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>.)
7. Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. JAMA neurology 2020.
8. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation 2017;135:e927-e99.
9. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. Jama 2020.
10. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2020;21:e52-e106.
11. Paediatric Inflammatory Multi-system Syndrome – temporally associated with SARS-CoV 2 (PIMS-TS): Critical Care guidance. 2020. (Accessed 16 de junio de 2020,
12. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation 2020.
13. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet (London, England) 2020;395:1771-8.
14. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City. J Pediatr 2020.



15. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)* 2020;395:1607-8.
16. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)* 2020;369:m2094.
17. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of infectious diseases* 2020;221:1762-9.
18. Bordoni V, Sacchi A, Cimini E, et al. An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.
19. Cabrero-Hernandez M, Garcia-Salido A, Leoz-Gordillo I, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain. *The Pediatric infectious disease journal* 2020.
20. Henderson LA, Canna SW, Schuler GS, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis & rheumatology* 2020;72:1059-63.
21. Lou B, Li TD, Zheng SF, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *The European respiratory journal* 2020.
22. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA pediatrics* 2020.
23. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *Jama* 2020.
24. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *The New England journal of medicine* 2020.
25. Barrios Tascon A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, et al. [National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease]. *Anales de pediatria* 2018;89:188 e1-e22.
26. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2020.
27. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2 en cuidados intensivos. 2020. (Accessed 30 June 2020, at <https://secip.com/wp-content/uploads/2020/05/Protocolo-de-manejo-cl%C3%ADnico-COVID-19-en-UCI-20200518.pdf>.)
28. Verbeek JH, Ijaz S, Mischke C, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;4:CD011621.
29. Cinesi Gomez C, Penuelas Rodriguez O, Lujan Torne ML, et al. Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection. *Revista española de anestesiología y reanimación* 2020;67:261-70.
30. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2015;16:428-39.



31. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatric cardiology* 2020:1-11.
32. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. 2020. (Accessed 23 de junio de 2020, at <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.)
33. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *The Lancet Rheumatology* 2020.
34. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020.
35. Nozawa T, Imagawa T, Ito S. Coronary-Artery Aneurysm in Tocilizumab-Treated Children with Kawasaki's Disease. *The New England journal of medicine* 2017;377:1894-6.
36. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020. (Accessed 15 de junio de 2020,
37. Sarma P, Kaur H, Kumar H, et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology* 2020;92:776-85.
38. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2020;369:m1849.
39. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.
40. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *Jama* 2020.
41. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 2020;395:1569-78.
42. Shekar K, Badulak J, Peek G, et al. Extracorporeal Life Support Organization COVID-19 Interim Guidelines. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2020.