



Ateneo Central Virtual

Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Covid 19 en Pediatría...

una nueva entidad que tenés que conocer



Servicios de Reumatología y Cardiología
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

28 de Julio 2020



Agradecimientos

A toda la comunidad del Hospital Elizalde que está involucrada en la atención de estos pacientes, en el contexto de una emergencia sanitaria mundial.

Agradecemos también al laboratorio del Hospital Ferrer



Objetivos

- Presentar las características del Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Pediatría asociado a Covid 19 (PIMS)
- Describir 2 casos clínicos tratados en este Hospital
- Proponer un algoritmo diagnóstico y de tratamiento

Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic

Published Online
May 6, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)



May 13, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)

An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study

Lucio Verdoni, Angelo Mazza, Annalisa Gervasoni, Laura Martelli, Maurizio Ruggeri, Matteo Ciuffreda, Ezio Bonanomi, Lorenzo D'Antiga

Editorial

Kawasaki disease or Kawasaki syndrome?

Received 10 June 2020
Accepted 13 June 2020

Angelo Ravelli ,^{1,2,3} Alberto Martini⁴

- *Toda recomendación redactada hasta hoy, está consensuada en base a opiniones de expertos y **podrán ir variando en la evaluación caso a caso y en la medida que se disponga de mayor evidencia.***
- Síndrome inflamatorio multisistémico que puede presentarse **durante** la infección aguda o como **complicación post infecciosa** asociada a infección por SARS-CoV-2.
- Es primordial el **reconocimiento precoz**, derivación oportuna y manejo **multidisciplinario en centros de alta complejidad.**

Cofré; Izquierdo; Recomendación para la sospecha diagnóstica y manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2. Sociedad Chilena de Infectología

Definición de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS COV-2



Caso sospechoso



DEFINICIÓN DE CASO SOSPECHOSO COVID-19 | 6 de julio de 2020

Criterio 5

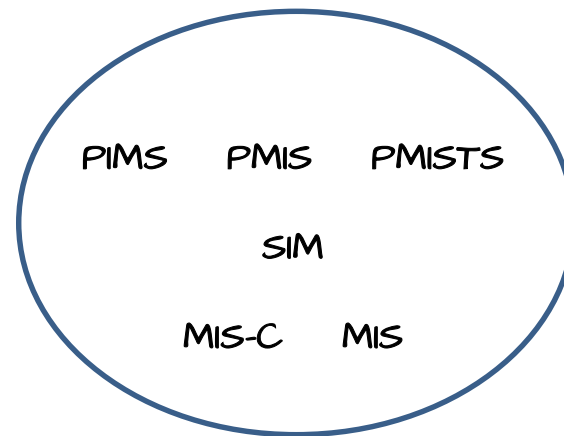
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO* POST- COVID19 EN PEDIATRÍA:

*Definición adaptada de la Organización Mundial de la Salud

DEFINICIÓN DE CASO CONFIRMADO COVID-19 EN PEDIATRÍA

- Toda persona que cumpla con criterios de caso sospechoso (1 al 4) que presente resultados positivos por rtPCR para SARS CoV-2.
- Toda persona que cumple con criterio 5 (síndrome inflamatorio multisistémico) y que presenta resultado positivo por rtPCR y/o serología positiva para SARS CoV-2.

También Nexo epidemiológico → **Evidencia de infección de COVID-19**



<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO* POST- COVID19 EN PEDIATRÍA:

*Definición adaptada de la Organización Mundial de la Salud

Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre mayor a 3 días:

Y dos de los siguientes:

- Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies).
- Hipotensión o shock.
- Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de Troponina / NT-proBNP).
- Evidencia de coagulopatía (elevación de PT, PTT, Dímero-D).
- Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

Y

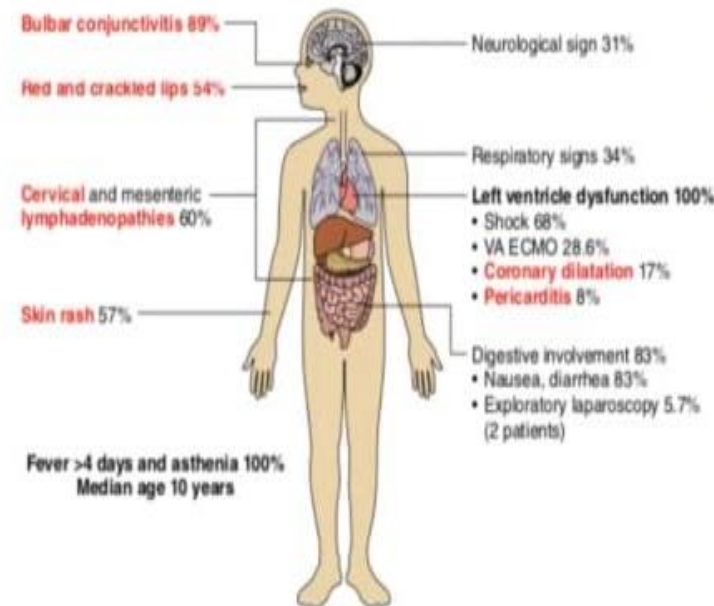
Marcadores elevados de inflamación, como eritrosedimentación, proteína C reactiva o procalcitonina.

Y

Ninguna otra causa evidente de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócicos o estreptocócicos)

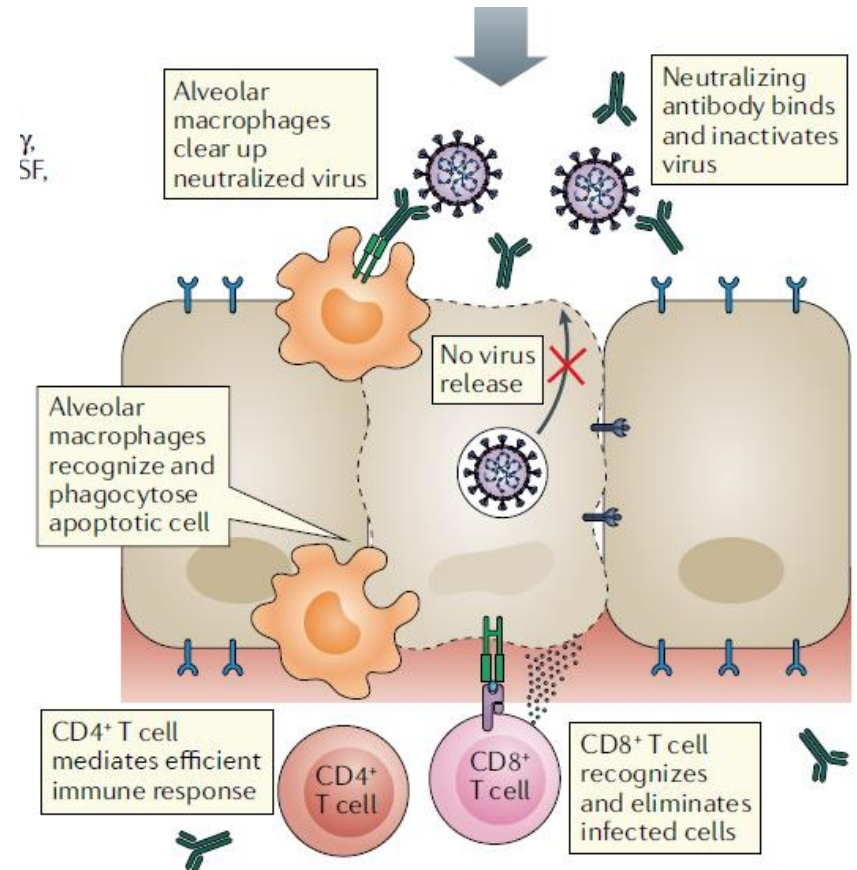
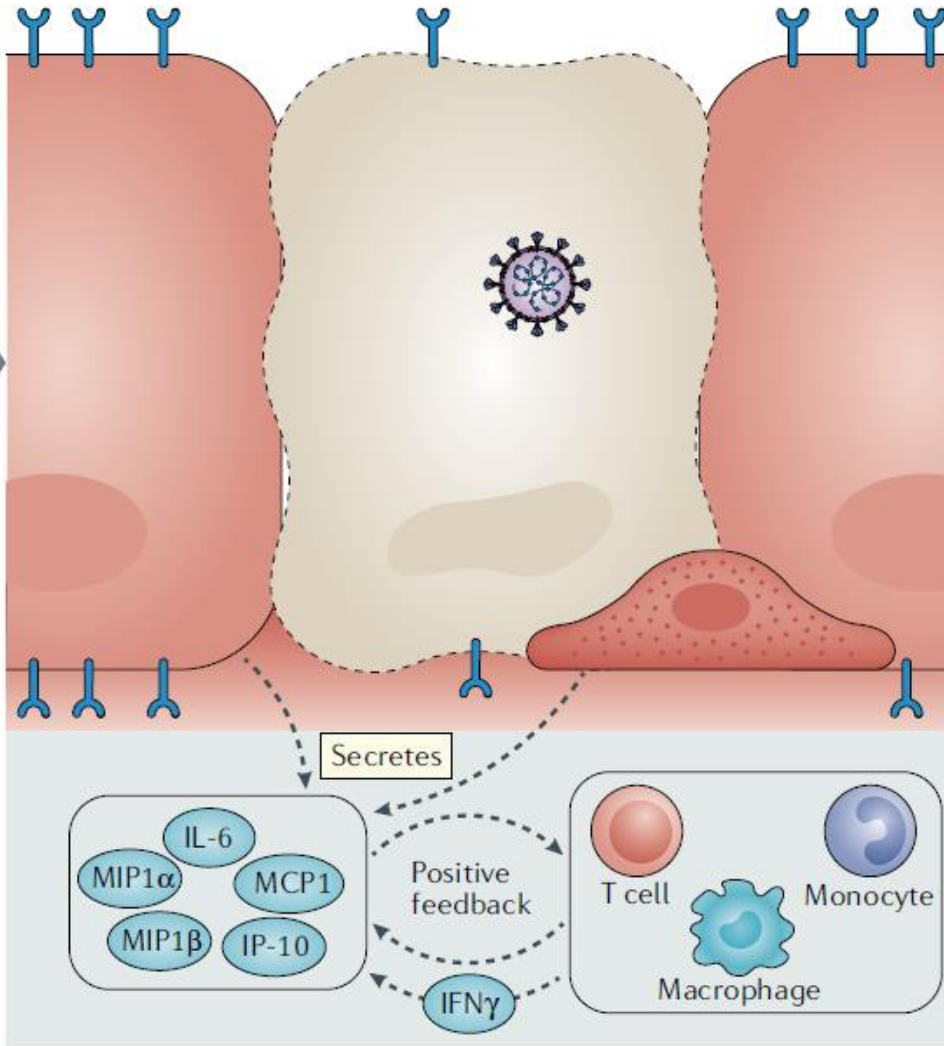


SARS-COV-2 related multisystem inflammation



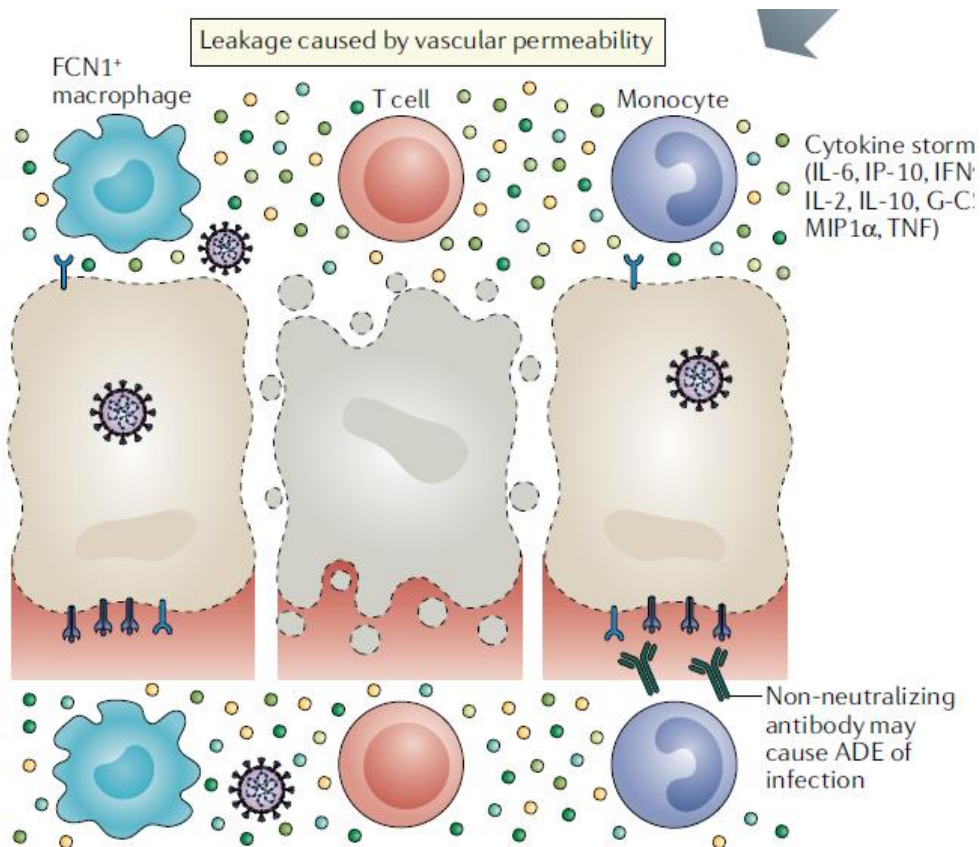
Riphagen et al, Lancet, 2020; Verdoni et al, Lancet, 2020; Toubiana et al, v pre-print, 2020; Belhadjer et al, Circulation, 2020; Cheung EW et al JAMA 2020; Whittaker E et al JAMA 2020; Ramcharan T et al, Pediatr Cardiol 2020; Pouletty M et al, Ann Rheum Dis 2020

Fisiopatogenia



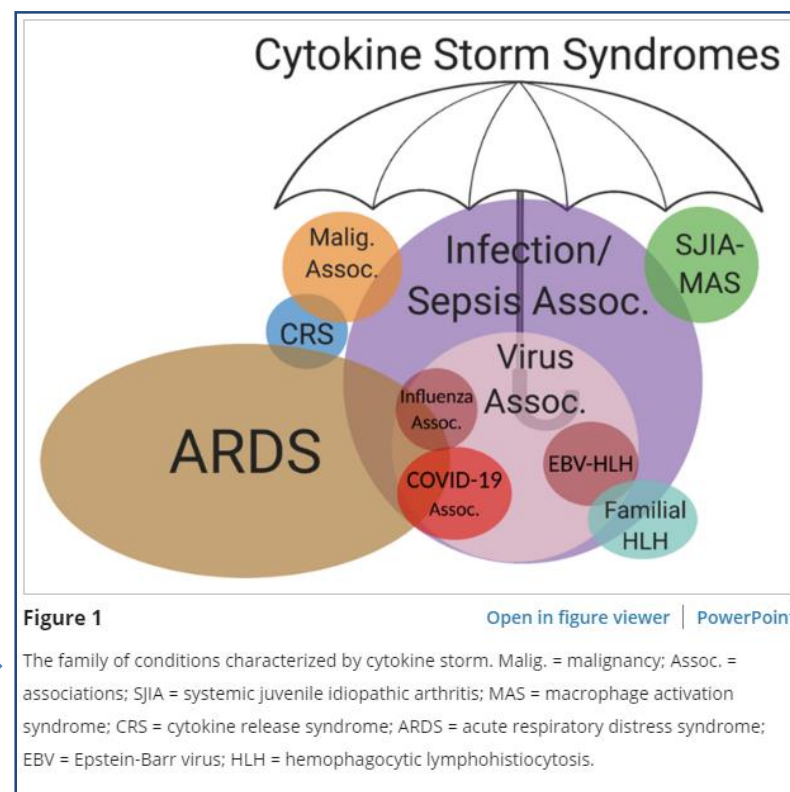
Respuesta inmune saludable

- Se depuran células infectadas rápidamente
- Los Ac neutralizantes inactivan virus.
- Daño tisular e inflamación mínima.



Respuesta inmune DISFUNCIONAL

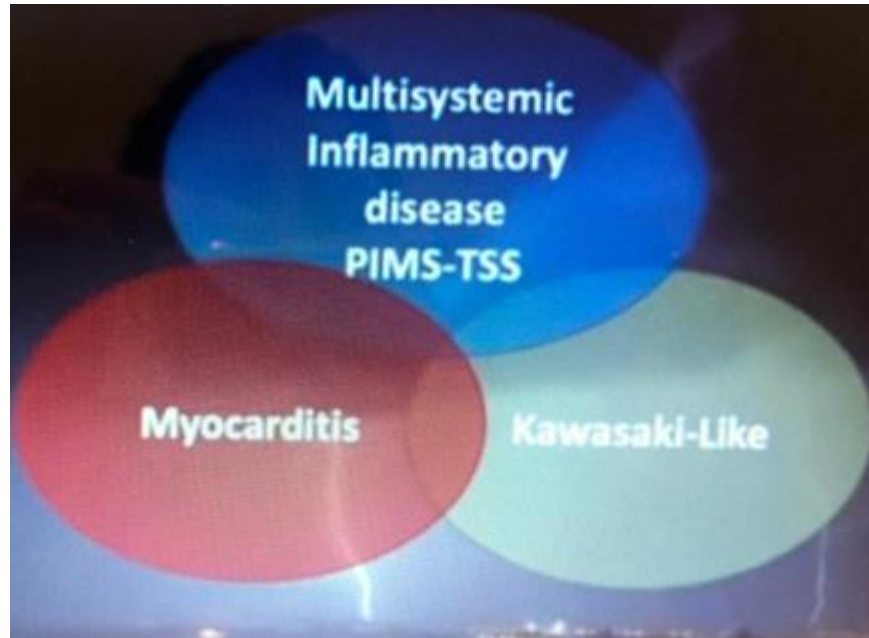
- Infiltración excesiva de monocitos, macrófagos y células T
- Tormenta de citoquinas sistémicas.
- Daño multiorgánico e inflamación generalizada.



Fenotipos clínicos

Se describen 4 grandes presentaciones clínicas:

- 1.- Síntomas inespecíficos en que predominan la fiebre, rash, compromiso gastrointestinal
- 2.- Compromiso cardíaco como EK like o Síndrome de Shock Tóxico
- 3.- Shock mixto o inestabilidad hemodinámica
- 4.- Tormenta de citocinas



Comparte características comunes con otras afecciones inflamatorias pediátricas por lo que es *fundamental un adecuado diagnóstico diferencial*:

- ✓ Enfermedad de Kawasaki
- ✓ Síndrome de shock tóxico por estafilococos y estreptococos
- ✓ Sepsis
- ✓ Síndrome de activación macrofágica,

Cofré; Izquierdo; Recomendación para la sospecha diagnóstica y manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2. Sociedad Chilena de Infectología



Estudios complementarios

Estudio COVID-19

- ★ PCR
- ★ Serología IgM/IgG (previo a IgIV)

Descartar otras infecciones:

- ★ HMCX2
- ★ Urocultivo
- ★ ASTO-Hisopado NF
- ★ VSNF
- ★ Mycoplasma
- ★ VEB

Laboratorio:

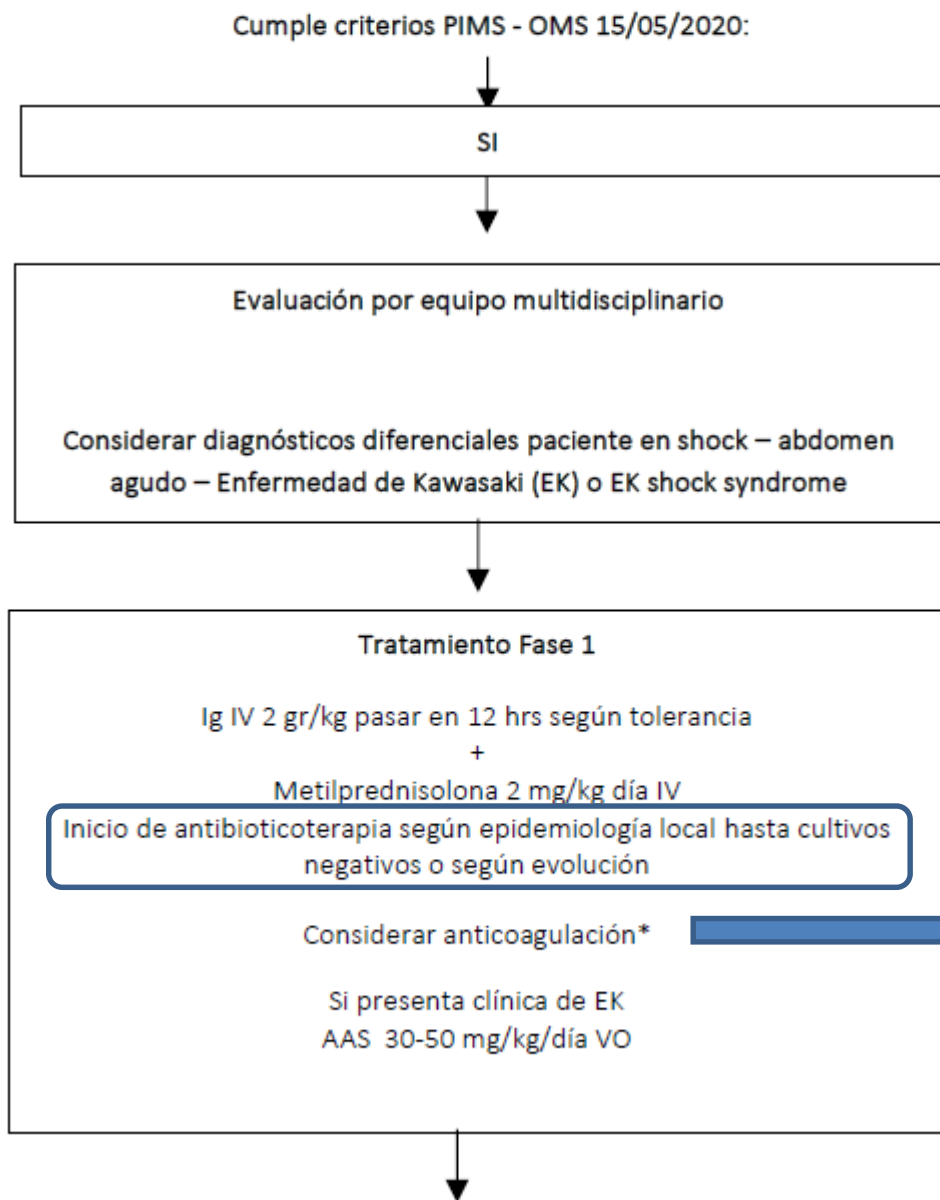
- ★ Hemograma (linfopenia)
- ★ VSG (>40mm/h)
- ★ PCR>50 mg/L
- ★ Procalcitonina >1ng/dl
- ★ Albúmina <3g/dl
- ★ Perfil lipídico (triglicéridos)
- ★ Fibrinógeno <400g/L
- ★ Dímero D >1000 ug/L en 2 determinaciones.
- ★ Ferritina>500ug/L
- ★ LDH
- ★ EAB
- ★ CPK total-Mb
- ★ Troponina
- ★ ProBNP

Estudios cardiológicos basal y según hallazgos y evolución clínica:

- ★ Electrocardiograma
- ★ Ecocardiograma Doppler color

Guardar muestra crítica previo a pasaje de IgIV

Cofré; Izquierdo; Recomendación para la sospecha diagnóstica y manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2. Sociedad Chilena de Infectología



Cofré; Izquierdo; Recomendación para la sospecha diagnóstica y manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2. Sociedad Chilena de Infectología

***Anticoagulación:**

Enoxaparina dosis profilaxis:
1 mg/k cada 24 hrs SC

Enoxaparina dosis tratamiento:
1 mg/k cada 12 hrs SC



Evaluación multidisciplinaria de respuesta clínica y parámetros de laboratorio del tratamiento inicial

Tratamiento fase 2

Persistentemente febril luego 24 a 36 hrs IgIV, evolución tórpida (shock, compromiso multisistémico, elevación progresiva parámetros inflamatorios (ferritina, PCR, PCT e IL-6)

Considerar:

EK refractario:

2ª dosis de Ig IV 2 gr/kg pasar en 12 hrs. según tolerancia +
Metilprednisolona 10 mg/kg día IV si presenta EK refractaria

o

Infliximab 5 mg/kg IV

Tormenta de citoquinas:

Tocilizumab: si IL6 > 40 ng/ml

Anakinra (no disponible en Chile)
TAMPOCO EN ARGENTINA

Tabla 4. Opciones terapéuticas de manejo de tormenta de citoquinas

Agente	Descripción	Dosis	Comentarios
Tocilizumab	Anti IL-6	<30 kg 12 mg/kg/EV dosis única ≥30 kg: 8 mg/kg/EV dosis única	No usar en caso de infección activa por otros patógenos

Criterios de exclusión para uso de tocilizumab:

1. Infección no controlada por bacterias, hongos o virus no COVID.
2. Tuberculosis activa.
3. Cualquier medicamento o intervención inmunomoduladora concurrente que los tratantes crean que pondría al paciente en mayor riesgo.
4. Antecedentes de diverticulitis o perforación intestinal
5. Recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³, **plaquetas <50.000/mm³.**
6. Alergia conocida al medicamento del estudio o cualquiera de sus ingredientes, o alergia conocida a cualquier otro agente anti IL-6.
7. Cualquier condición que, en opinión de los tratantes/grupo multidisciplinario, aumentaría el riesgo del paciente al recibir tocilizumab.

Seguimiento: una propuesta



Crterios para el egreso:

- ✓ 3-4 días de disminución progresiva de los marcadores inflamatorios: ferritina, Dímero D, PCR.
- ✓ Disminución consistente de las troponinas bajo 1.0 ng/ml.
- ✓ 48 hrs sin necesidad de oxígeno suplementario.
- ✓ 48 hrs sin fiebre
- ✓ 48 hrs sin necesidad de vasopresores.
- ✓ ECG normal.
- ✓ Niveles terapéuticos de antifactor Xa en caso de estar recibiendo enoxaparina.
- ✓ Alimentación e hidratación adecuada y bien tolerada.
- ✓ Control farmacológico de la insuficiencia cardiaca (si c
- ✓ Mejoría o estabilidad de los hallazgos Ecocardiográficos según cada caso evaluando función ventricular, anomalías coronarias, función valvular

Seguimiento ambulatorio se sugiere:

- ★ Primer control a las 24-72 horas del egreso
- ★ Control por equipo multidisciplinario a la semana con reevaluación exámenes: hemograma con recuento de leucocitos, PCR, ferritina, Pro BNP, Dímero D y seguimiento de otras anomalías específicas según cada caso.
- ★ Control con estudios cardiológicos de manera ambulatoria debe ser al menos a las 2 semanas del Ecocardiograma Doppler color basal, pero debe evaluarse caso a caso en conjunto con cardiólogo.

Medscape Pediatrics

KHN
KAISER HEALTH NEWS

Monitor Kids Who Recover From Mysterious COVID-Linked Illness

"We've seen these kids get really sick, and get better and recover and go home, yet we don't know what the long-term outcomes are," said Dr. Nadine Choueiter, a pediatric cardiologist at Montefiore. Kaiser Health News, July 2020

Estudiarlos como aquellos pacientes con enfermedad de Kawasaki... "el tiempo dirá"

Cofré; Izquierdo; Recomendación para la sospecha diagnóstica y manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2. Sociedad Chilena de Infectología

8/6/20



JAMA | **Original Investigation**

Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2

Elizabeth Whittaker, MD; Alasdair Bamford, MD; Julia Kenny, MD; Myrsini Kaforou, PhD; Christine E. Jones, MD; Priyen Shah, MD; Padmanabhan Ramnarayan, MD; Alain Fraisse, MD; Owen Miller, MD; Patrick Davies, MD; Filip Kucera, MD; Joe Brierley, MD; Marilyn McDougall, MD; Michael Carter, MD; Adriana Tremoulet, MD; Chisato Shimizu, MD; Jethro Herberg, MD; Jane C. Burns, MD; Hermione Lyall, MD; Michael Levin, MD; for the PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia

Whittaker, E. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2', *JAMA: the journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.2020.10369.

Serie de casos



N: 58

8 centros en
Inglaterra

23/3/20 al
16/5/20

PIMS acorde a las 3 definiciones publicadas (Reino Unido, CDC, OMS)

Edad
media 9
años

57%
mujeres

69% raza
negra o
asiática

Mayoría
previamente
sanos

78% evidencia de infección por SARS CoV 2

26% PCR +

No se encontraron diferencias significativas entre los que tuvieron y no tuvieron evidencia de infección

Whittaker, E. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2', *JAMA: the journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.2020.10369.

3 Grupos: “espectro de enfermedad”



Grupo 1: ***shock*** N=29

18 disfunción de VI , 4 arritmias

Grupo 2: ***Kawasaki por criterios clínicos***

N=7. 1 progreso a shock. Incluyendo aneurismas coronarios N=13

Grupo 3: ***fiebre y elevación de marcadores de inflamación*** N=23

Whittaker, E. *et al.* (2020) ‘Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2’, *JAMA: the journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.2020.10369.



Laboratorio

Todos presentaron evidencia de inflamación

Leucocitosis
Linfopenia
Neutrofilia
Anemia

Troponina
PROBNP
elevados

Hipoalbuminemia

Fibrinógeno
Dimero D
aumentados

Ferritina, LDH y
PCR elevadas

**Todo más intenso
en pacientes con
fenotipo SHOCK**



Evolución

50% ingreso a UTI

47% inotrópicos

43% asistencia
respiratoria mecánica

71% gamaglobulina

64% corticoides

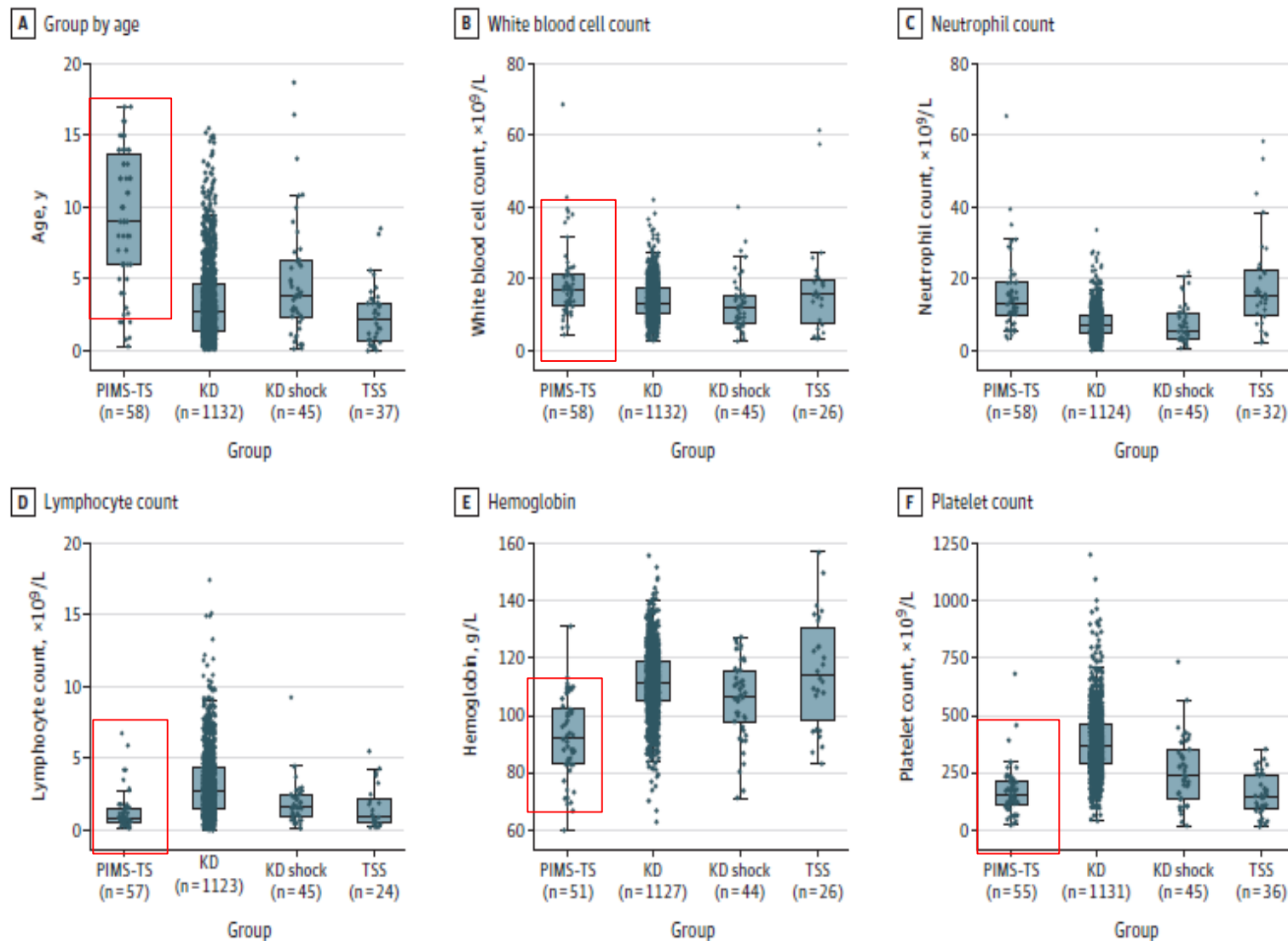
3/58 Anakinra
8/58 Infliximab

14% aneurismas coronarios ($z > 2$), 5 grupo shock, 1 grupo fiebre e inflamación, 1 grupo EK, 1 shock + EK

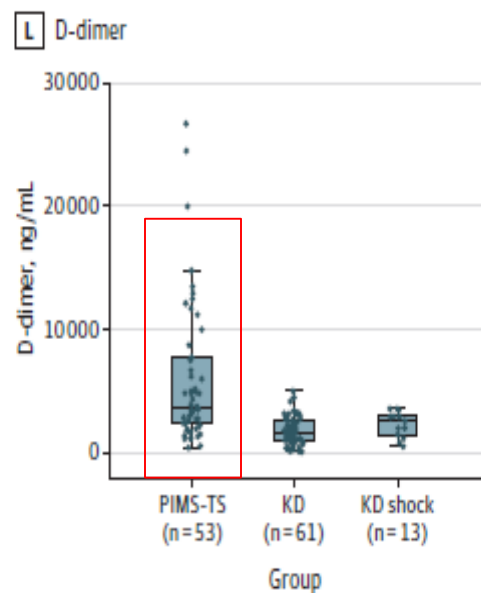
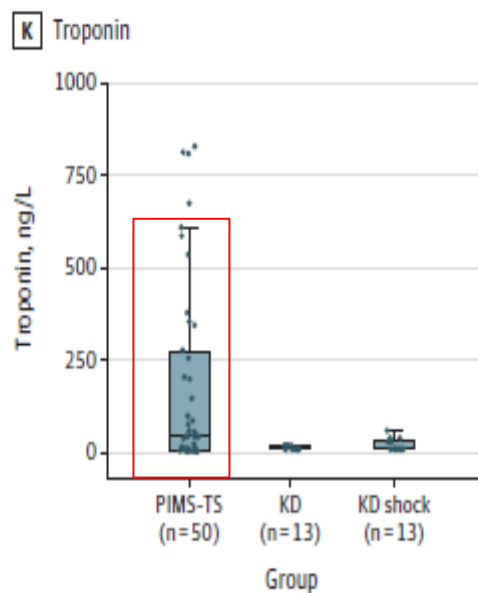
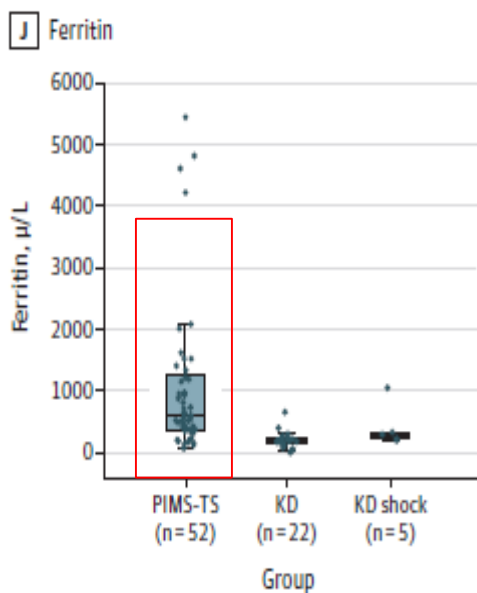
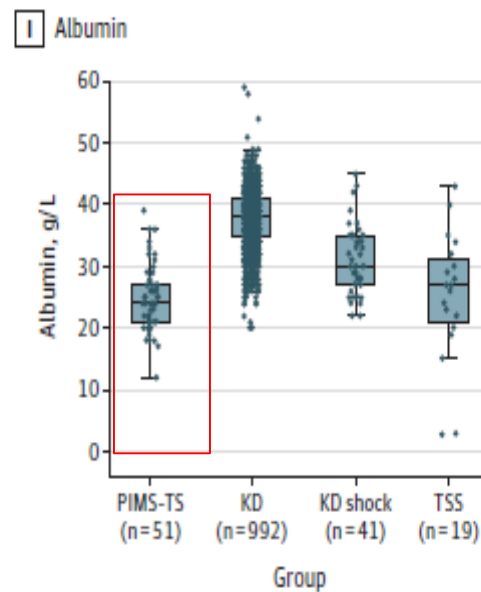
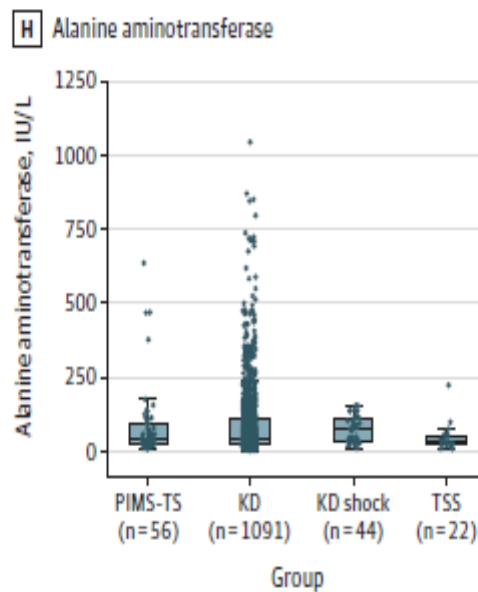
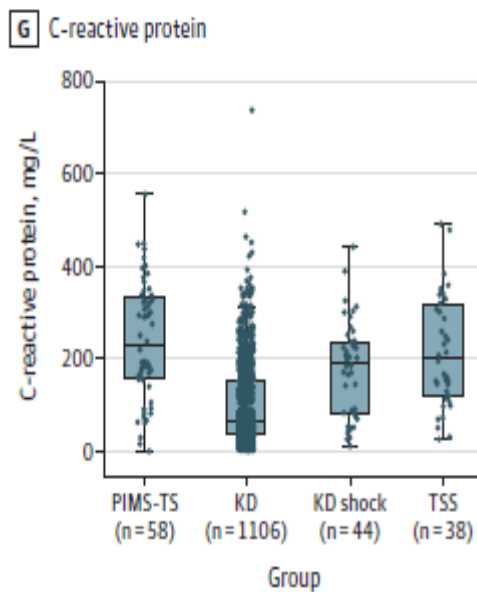
**NO HAY UN MARCADOR QUE INDIQUE QUE PACIENTE
DESARROLLARA ANEURISMAS CORONARIOS**

Whittaker, E. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2', *JAMA: the journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.2020.10369.

Figure. Comparison of Age and Laboratory Results in 4 Different Patient Groups



Whittaker, E. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2', *JAMA: the journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.2020.10369.



Whittaker, E. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2', *JAMA: the journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.2020.10369.



29/6/20

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents

L.R. Feldstein, E.B. Rose, S.M. Horwitz, J.P. Collins, M.M. Newhams, M.B.F. Son, J.W. Newburger, L.C. Kleinman, S.M. Heidemann, A.A. Martin, A.R. Singh, S. Li, K.M. Tarquinio, P. Jaggi, M.E. Oster, S.P. Zackai, J. Gillen, A.J. Ratner, R.F. Walsh, J.C. Fitzgerald, M.A. Keenaghan, H. Alharash, S. Doymaz, K.N. Clouser, J.S. Giuliano, Jr., A. Gupta, R.M. Parker, A.B. Maddux, V. Havalad, S. Ramsingh, H. Bukulmez, T.T. Bradford, L.S. Smith, M.W. Tenforde, C.L. Carroll, B.J. Riggs, S.J. Gertz, A. Daube, A. Lansell, A. Coronado Munoz, C.V. Hobbs, K.L. Marohn, N.B. Halasa, M.M. Patel, and A.G. Randolph, for the Overcoming COVID-19 Investigators and the CDC COVID-19 Response Team*

Feldstein, L. R. *et al.* (2020) 'Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents', *The New England journal of medicine*. Mass Medical Soc. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021680>.

✓ 26 estados

Serie de casos: N=186



✓ 15/3/20 al 20/5/20

✓ PIMS: 6 criterios



En los que no se detectó Covid (30%) edad media 3.9 años

Fiebre > a 38° o subjetiva por al menos 24 hs

62% hombres

Edad media 8.3 años

31% Hispanos Latinos
25% raza negra

**70% evidencia de infección por SARS CoV 2
39% PCR +**

73% previamente sanos

Comorbilidades: respiratoria/obesidad

Feldstein, L. R. et al. (2020) 'Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents', *The New England journal of medicine*. Mass Medical Soc. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021680>.

B Temporal Relationship between MIS-C and Covid-19 Activity in Persons <21 Yr of Age

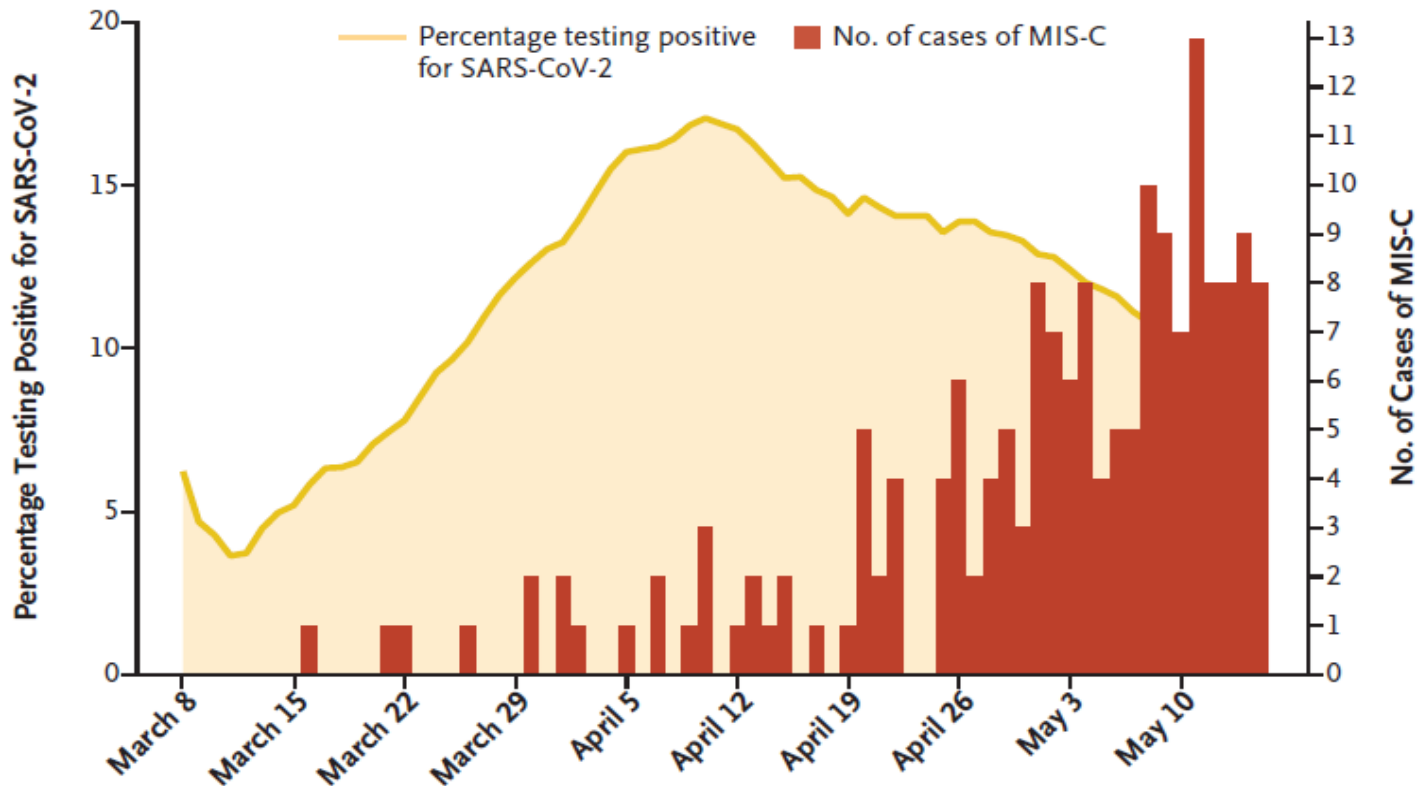
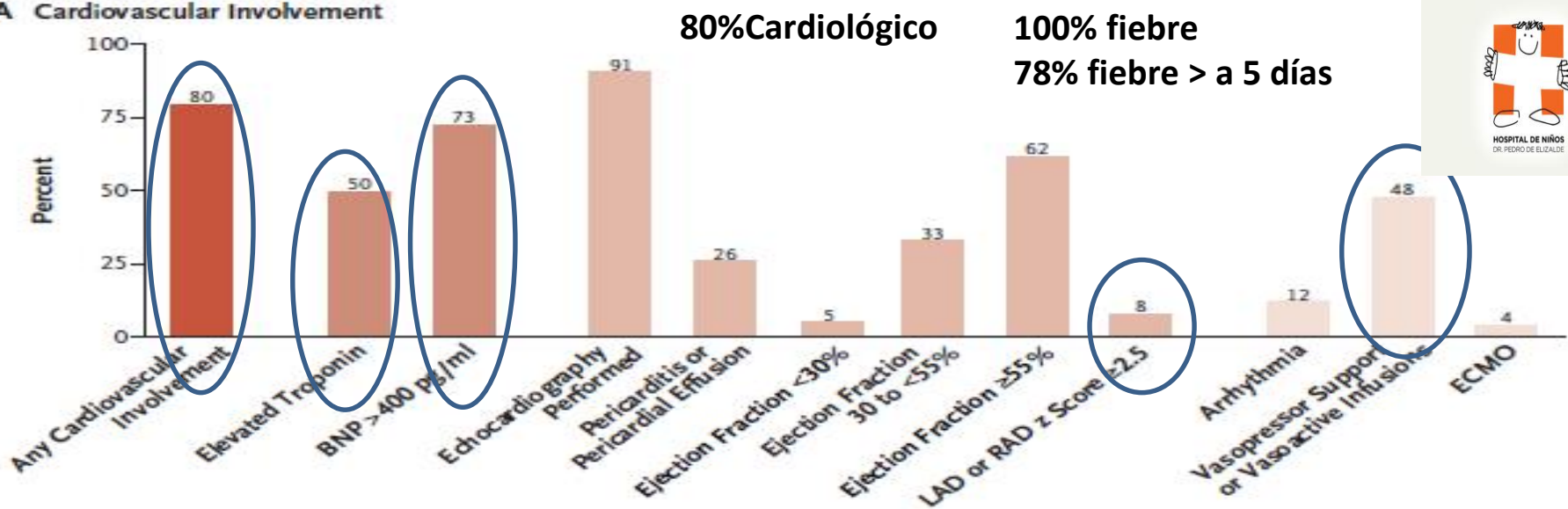


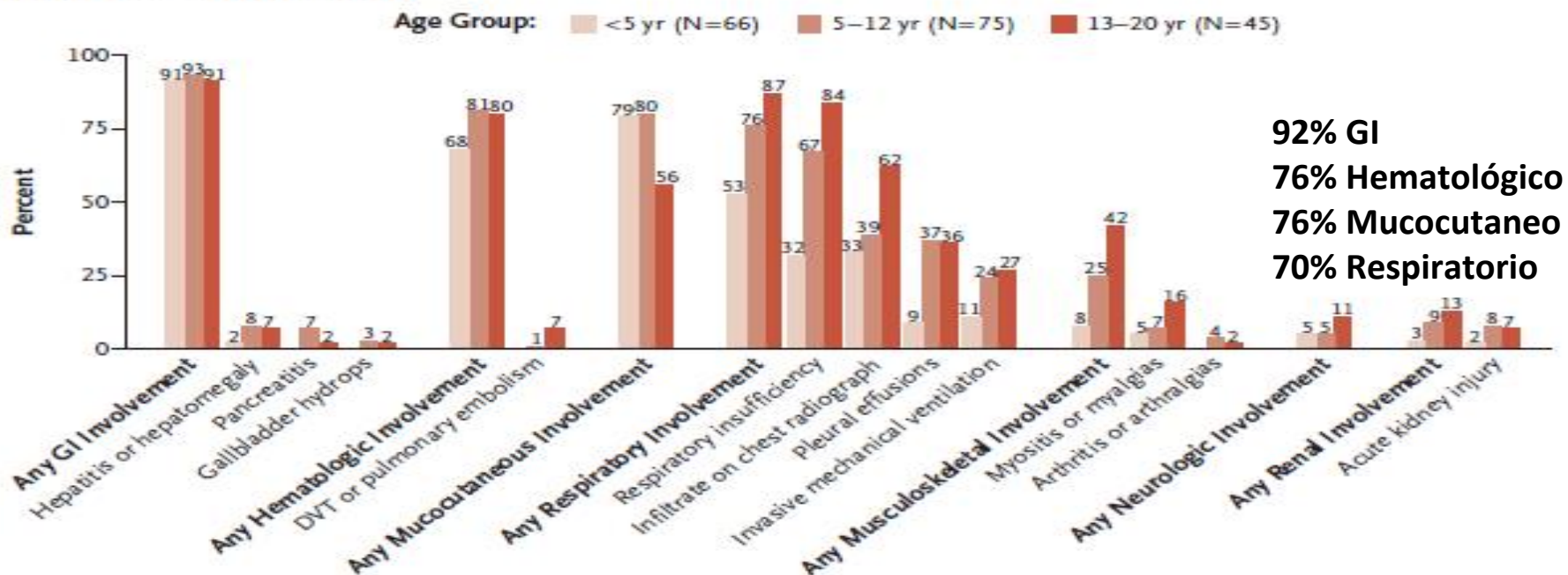
Figure 1. Geographic and Temporal Representation of Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C).

Panel A shows the cases of MIS-C included in this report according to state; cases are only from the reporting hospitals and do not reflect all cases in each state.¹ Panel B shows statewide pooled percentages of positivity for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) laboratory testing of respiratory specimens from persons younger than 21 years of age as compared with hospitalization dates for patients with MIS-C included from participating hospitals from March 15 to May 15, 2020.² The percentage of positivity for SARS-CoV-2 is based on pooled results from tests reported to the Centers for Disease Control and Prevention from commercial and public health laboratories in 25 of the 26 states in which hospitals in our system that reported cases of MIS-C are located.

A Cardiovascular Involvement



B Noncardiovascular Involvement



Evolución

80% ingreso a UTI

48% Inotrópicos

20% asistencia
respiratoria
mecánica

77% gamaglobulina

49% corticoides

8% Tocilizumab
13% Anakinra

47% anticoagulación



Presentación de casos clínicos

A la fecha en HGNPE



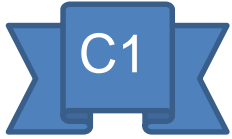
4/7/20
4 años

17/7/20
5 años

2/6/20
15 años

9/7/20
5 años

4/4 varones
3/4 Covid + (PCR/AC)
3/4 ingreso a UTI, ARM, inotrópicos,
4/4 gamaglobulina
2/4 CTC
4/4 buena evolución clínica



Niño 4 años. Sano.
 1-8 junio 2020 internación con grupo familiar por PCR hisopado NF + SARSCoV2, **asintomático. Laboratorio 8/6/20 DLN (Linfocitos 1670)**

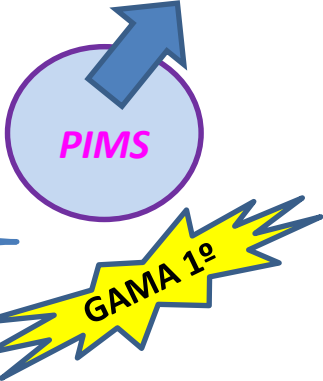


Inotrópicos
 ARM
 AAS
 Dexametasona
 ATB EV

Fiebre 48 + Adenopatía
 + PCR hisopado NF (+) SARSCoV2 → internación + TMS VO

Rash maculopapular generalizado + fiebre
 Farmacodermia vs debut EK.
 Clindamicina EV

Rash maculopapular generalizado + **fiebre (4 días)**
 +inyección conjuntival, +edema de manos y pies + lengua aframbuesada.



Enoxaparina



PCR **71,6**
 PLQ 131.000
 Hb 13,3

PCR **135**
 PLQ **77.000**
 Hb **10,8**
 GB 7000 (L:8,5%-595 totales)

PCR **245**
 PLQ **95.000**
 Hb 11,5
 GB 9500
 VSG:29
 PrC:12,53
HMCX2
VSNF
Otras serologías virales
IgG+ /IgM- COVID
 Troponina US: **81**
Ecocardiograma:
Disfunción sistólica VI

Hipotensión persistente

PCR --
 PLQ **122.000**
 Hb 10.5
 GB 9500 (L:5%)
 VSG:--
 PrC:7,10
 Troponina US: --

PCR: --
 PLQ **158.000**
 Hb 11.2
 GB 17310(L:3%-520)
 VSG:130.9
 PrC:7,42
 ProBNP: 43486
 Dímero D:3328
 Troponina US: **258**



ÚLTIMO REGISTRO FEBRIL

ATB EV//
Inotrópicos//
ARM//

AAS 5mg/kg/día
GCC VO en descenso
Enoxaparina 1mg/kg/día

Egreso
20/7/20



PCR **192,2**
 PLQ **140.000**
 Hb 9,4
GB 12400(L:7%-868)
PrC:7,42
ProBNP: 10724
Dímero D:2838
 Troponina US: **346,6**

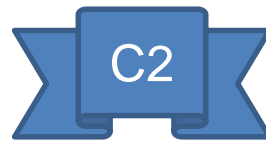
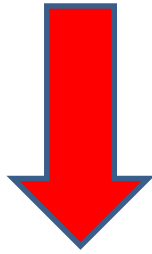
PCR **131,4**
 PLQ **206.000**
 Hb 10,5
 GB 14000 (L:7%-966)
PrC:2,87
ProBNP: 8991
Dímero D:3680
 Troponina US: **406,3**

PCR : **93,4**
 PLQ : 226.000
 Hb :9
 GB :11100(L:16%-1776)
 PrC: --
ProBNP: 1198
Dímero D:3980
 Troponina US: **120**

PCR:16,8
 PLQ 455.000
 Hb 10,4
 GB 9700
PrC:0,49
ProBNP: 1363
Dímero D: 3472
 Troponina US: **85,6**
PCR COVID (+)persistente

PCR:2,5
 PLQ 456.000
 Hb 11,2
 GB 9260(L:41%-3796)
ProBNP: 184
Dímero D: 3084
Ferritina: 209
 Troponina US: **16**

Evaluación cardiológica



5 años



Inicio de fiebre
Odinofagia
Tos

Febрил 7mo día
Tumoración cervical derecha
Vómitos

Febрил 8vo día

Exantema eritematoso macular confluyente generalizado
Inyección conjuntival bilateral
Lengua saburral
Leve edema en ambas manos

Clindamicina EV

Último registro Febрил

Labios eritematosos
Lengua aframbuesada
Edema en pies
Taquicárdico
Ecocardiograma Doppler color: normal
Electrocardiograma: normal
Estreptococo + Penicilina G sódica

2/7/20

9/7/20

10/7/20

11/7/20

	10/7/20	11/7/20
HB/HTO	11.5/35	11.3/35.5
GB	25.500 (91 N/5L) L:1250	20.300 (85N/10L) L: 2030
PLAQUETAS	226.000	243.000
PCR	146	223
DIMERO D		1079
FERRITINA		208
PRO BNP		55
TROPONINA	Ateneo Virtual Elizalde 28/7/20	< 1.5



Buena respuesta
a gamaglobulina
No ingreso a UTI
No ARM
No inotrópicos
No corticoides

Último día de
fiebre

AAS 80
mg/kg



AAS 4
mg/kg

GAMA DIA 9

Ecocardiograma
Doppler color:
normal DIA 14

Egreso
20/7/20

	10/7	11/7	12/7	13/7	16/7
HB/HTO	11.5/35	11.3/35.5	10.5/33	11.9/36	13.4/40.1
GB	25.500 (91 N/5L)	20.300 (85N/10L)	7400 (46N/27L)	7160 (35N/55L)	9040 (33N/n9L)
PLAQUETAS	226.000	243.000	193.000	256.000	358.000
PCR/ESD	146	223	76.8	46.6/109	7.5/55
DIMERO D		1079	922	-	1244
FERRITINA		208	149		
PRO BNP		55	150		
TROPONINA		<1.5	<1.5		

Cardiología



- Presentación del aspecto cardiológico de los casos clínicos
- Teoría del compromiso cardiológico

Síndrome inflamatorio
multisistémico
asociado a Covid-19
Afección cardiaca

Judith Ackerman

Unidad de Cardiología Infantil

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

judithackerman@gmail.com

Afección cardíaca

- Disfunción miocárdica
- Valvulitis
- Pericarditis
- Alteración en las arterias coronarias

Alteraciones en el ECG

- Bloqueo AV de 1er grado
- Taquicardia sinusal
- Trastornos de la repolarización ventricular

Laboratorio

– Aumento de los marcadores de injuria miocárdica:

- ProBNP
- Troponina I

Ecocardiograma Doppler color

- Disfunción miocárdica
- Valvulitis
- Pericarditis
- Alteración en las arterias coronarias

Disfunción ventricular

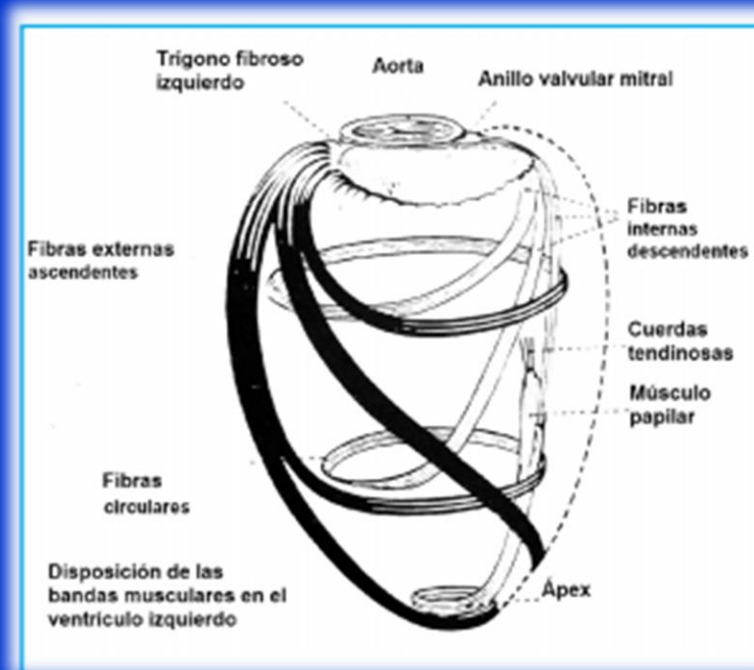
- Estudio de RMC (p: 3 en agudo y uno en recuperación):
 - signos de edema miocárdico difuso e hiperemia sin evidencia necrosis ó fibrosis, diferente a lo observado en adultos.
- Como en la enfermedad de Kawasaki, en la miocarditis por MIS-C se observa a una infiltración inflamatoria del miocardio intersticial.

Ecocardiograma

Hallazgos

- Aumento difuso de la ecogenicidad del miocardio
- Dilatación ventricular
- Disfunción miocárdica:
 - Alteración de la FA
 - Alteración de la excursión lateral mitral
 - Alteración en el TDI
- Insuficiencias valvulares
- Derrame pericárdico
- Alteración de las arterias coronarias

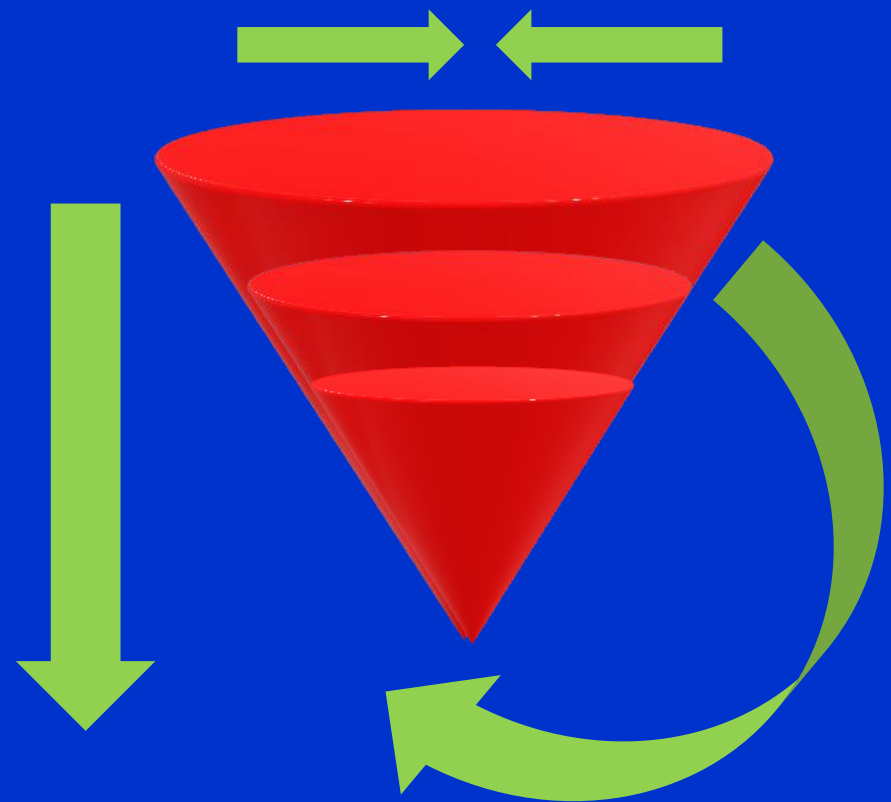
Ecocardiograma Hallazgos



Corazón pulmonar crónico Dr. Hugo Silva¹, MTSAC y Dr. Carlos Bruno², MTSAC - crónico 1 Corazón pulmonar crónico Dr. Hugo Silva¹, MTSAC y Dr. Carlos Bruno², MTSAC – Módulo 7 – Fascículo N° 1 – 2011

Disfunción ventricular

- Fibras subendocárdicas son las responsables de la deformación longitudinal
- Las fibras subepicárdicas son responsables de la rotación y la torsión



Disfunción ventricular

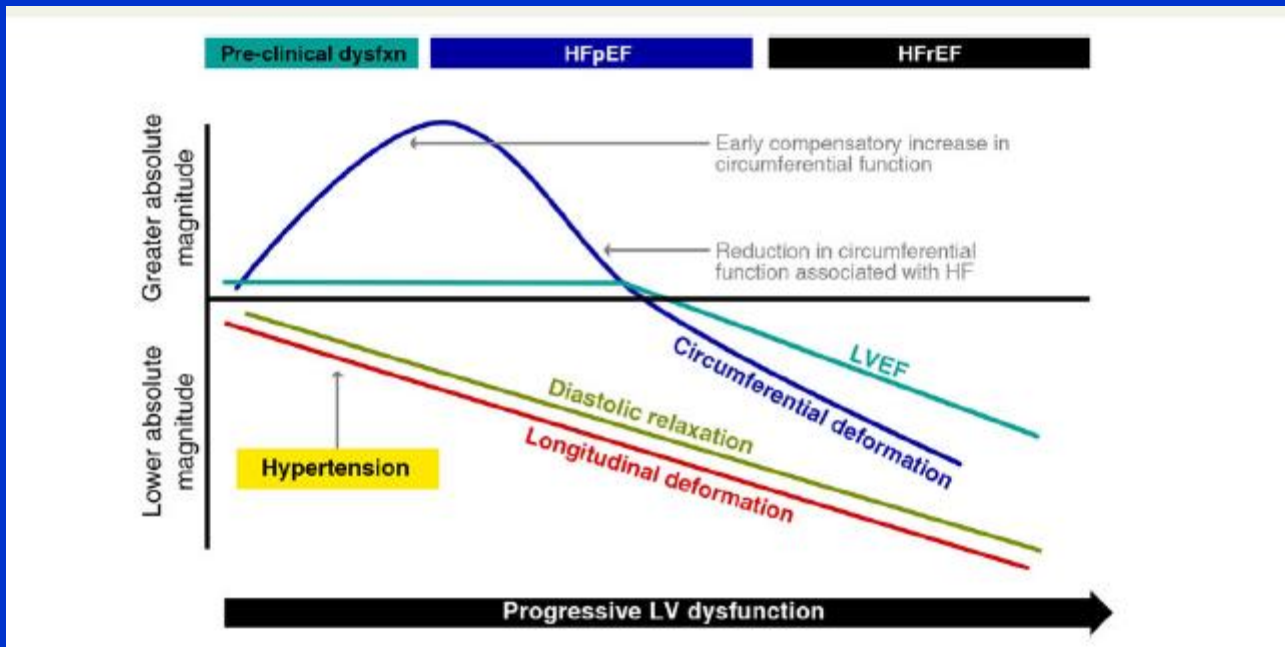
Las fibras circunferenciales son las más importantes en la mecánica del VI.

>>>>> Valorar la FA como expresión de mala función ventricular es adecuado

Pero...

La disfunción de las fibras longitudinales subendocárdicas es más precoz

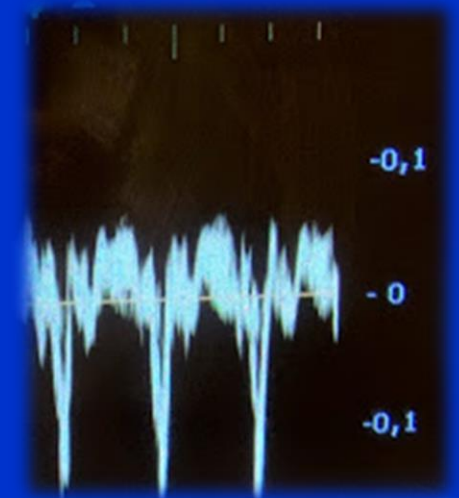
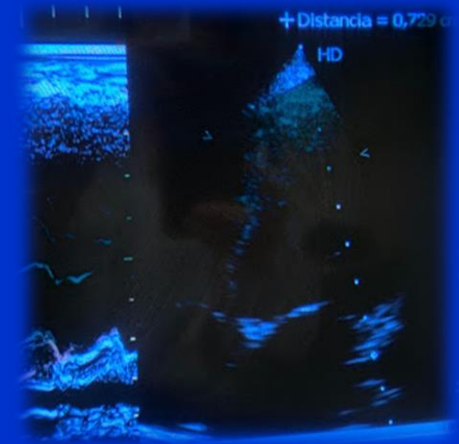
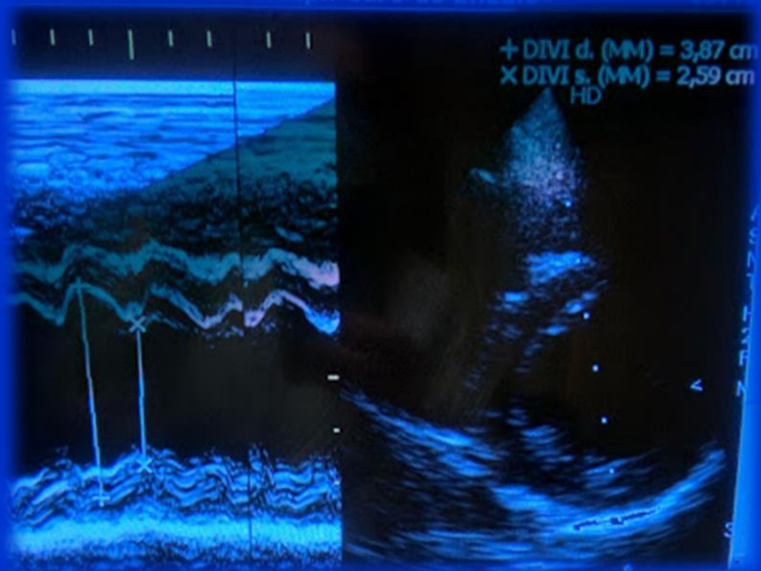
Disfunción ventricular



Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1642-1650. doi:10.1093/eurheartj/ehv510

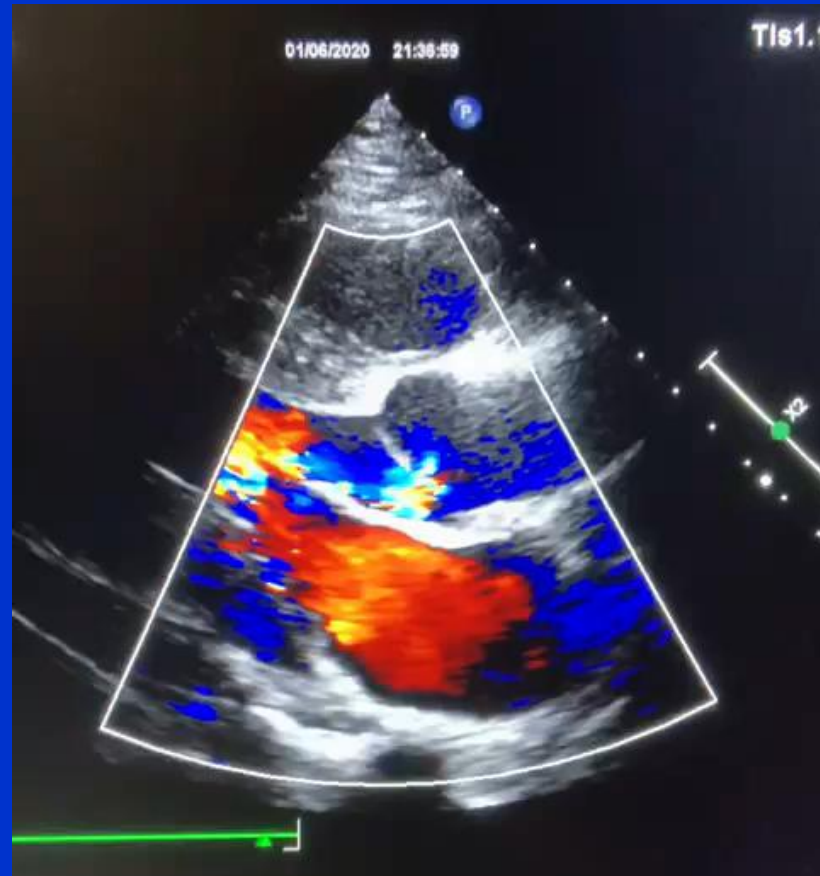
Afección cardíaca

- Disfunción miocárdica



Afección cardíaca

- Valvulitis



Enfermedad de Kawasaki

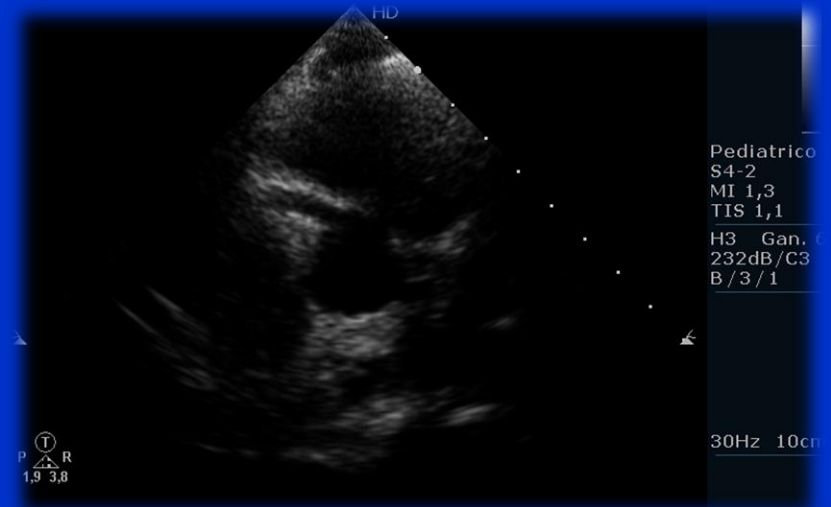


Sitios de formación de aneurismas coronarios en la Enfermedad de Kawasaki, en orden decreciente

"A Practical Guide to Pediatric Coronary Artery Imaging with Echocardiography" - Brown ML, Duffy CE, Mitchell C and Young L. - J Am Soc Echocardiogr 2015

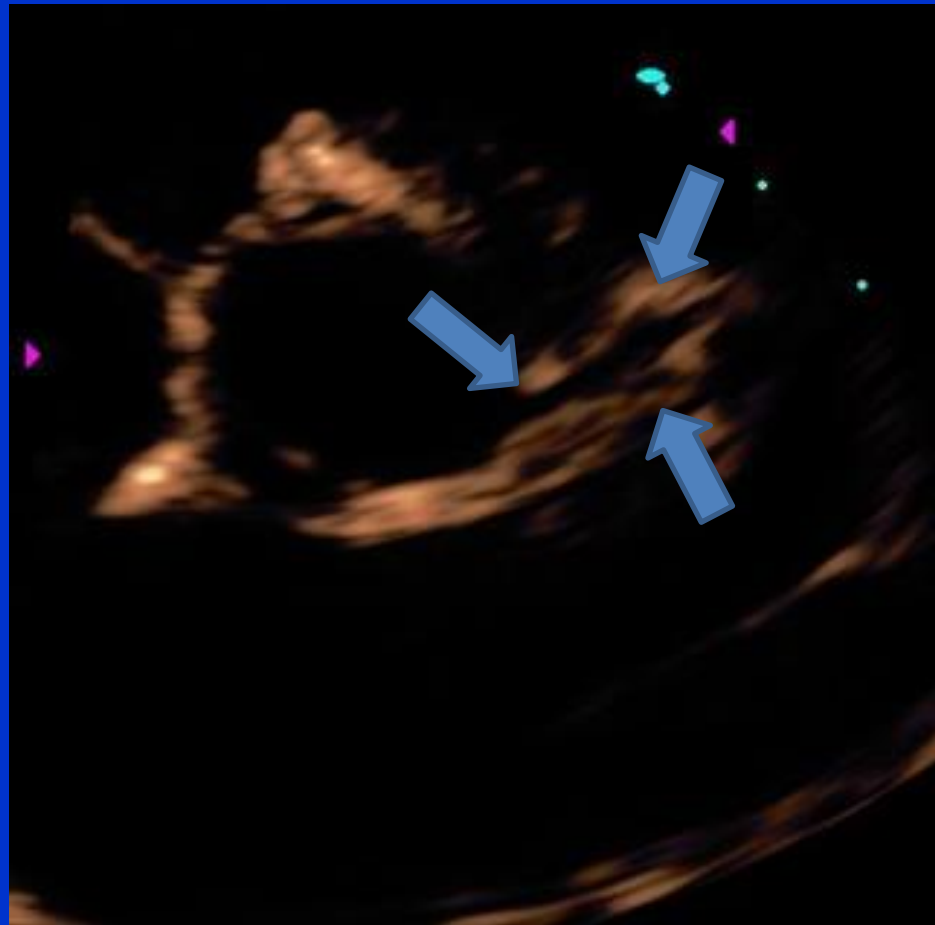


Afección coronaria



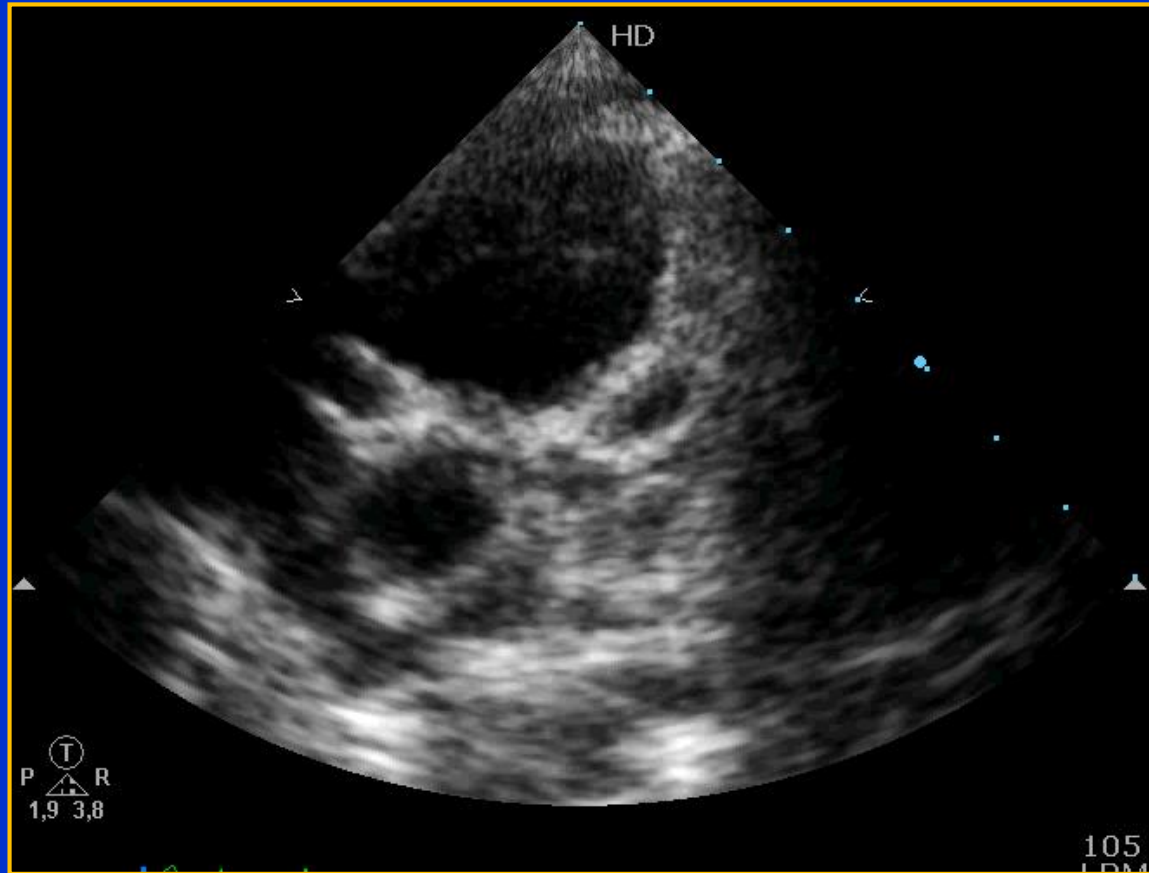


Enfermedad de Kawasaki





Enfermedad de Kawasaki



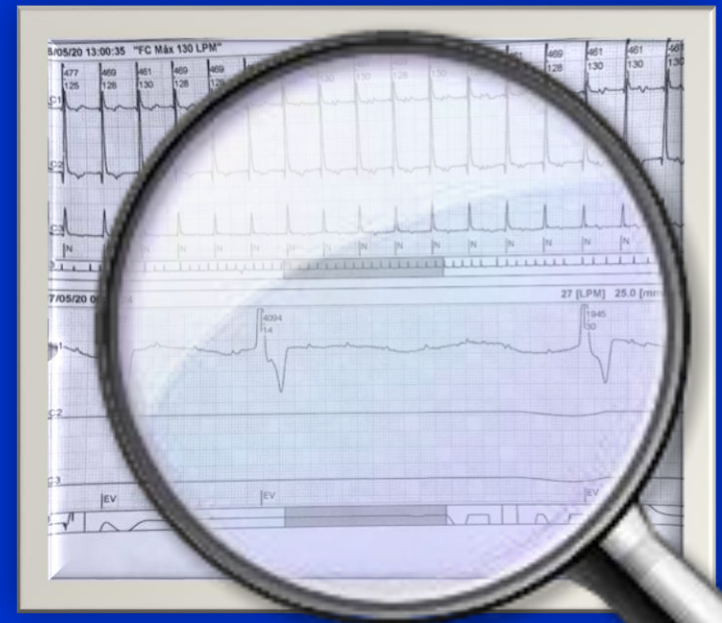
Gentileza Dr Enrique Flores – Dra Adriana Olive

PIMS???

- Pacientes de 15 años
- Chagas crónico
- Síndrome febril prolongado de 1 mes de evolución
- Reactantes de fase aguda elevados (VSG, PCR y Hiperplaquetosis)
- Compromiso sistémico
 - Cardíaco:
 - BAVC transitorio + Valvulopatía aórtica y mitral
 - Compromiso hepático
 - Diarrea aguda
 - Descamación
 - Piuria estéril (?)

-Respuesta positiva al pasaje de gammaglobulina (resolución del cuadro febril)

- Contexto de pandemia SARS-CoV-2
- Sin PCR o serologías positivas
- Sin contacto confirmado





Terapia Intensiva

- Manejo del paciente en terapia intensiva
- Uso de inotrópicos
- Indicaciones de asistencia respiratoria mecánica



ORIGINAL ARTICLE

Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents

L.R. Feldstein, E.B. Rose, S.M. Horwitz, J.P. Collins, M.M. Newhams, M.B.F. Son, J.W. Newburger, L.C. Kleinman, S.M. Heidemann, A.A. Martin, A.R. Singh, S. Li, K.M. Tarquinio, P. Jaggi, M.E. Oster, S.P. Zackai, J. Gillen, A.J. Ratner, R.F. Walsh, J.C. Fitzgerald, M.A. Keenaghan, H. Alharash, S. Doymaz, K.N. Clouser, J.S. Giuliano, Jr., A. Gupta, R.M. Parker, A.B. Maddux, V. Havalad, S. Ramsingh, H. Bukulmez, T.T. Bradford, L.S. Smith, M.W. Tenforde, C.L. Carroll, B.J. Riggs, S.J. Gertz, A. Daube, A. Lansell, A. Coronado Munoz, C.V. Hobbs, K.L. Marohn, N.B. Halasa, M.M. Patel, and A.G. Randolph, for the Overcoming COVID-19 Investigators and the CDC COVID-19 Response Team*

June 29,
2020



Pacientes	186
Edad media (años)	8
Sin enfermedad previa %(N)	73% (135)
Ingreso UTIP %(N)	80% (148)
Vasopresores % (N)	48% (90)
ARM %(N)	20% (37)
ECMO %(N)	4% (8)
Evolución	
Dias de internacion media (días)	7
Aneurismas coronarios %(N)	8% (15)
Fallecidos	2% (4)



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

Patrick Davies, Claire Evans, Hari Krishnan Kanthimathinathan, Jon Lillie, Joseph Brierley, Gareth Waters, Mae Johnson, Benedict Griffiths, Pascale du Pré, Zoha Mohammad, Akash Deep, Stephen Playfor, Davinder Singh, David Inwald, Michelle Jardine, Oliver Ross, Nayan Shetty, Mark Worrall, Ruchi Sinha, Ashwani Koul, Elizabeth Whittaker, Harish Vyas, Barnaby R Scholefield*, Padmanabhan Ramnarayan*

Lancet Child Adolesc Health 9 de julio 2020

Pacientes (n=78)

Edad media (años)	11
Sin enfermedad previa % (N)	78% (61)
Shock	87% (68)
Caliente	71% (55)
Frio	17% (13)
Evolución	
Dias de internacion UTIP media (dias)	5
Trombosis	4% (3)
Aneurismas coronarios % (N)	36% (18)
Fallecidos	3% (2)



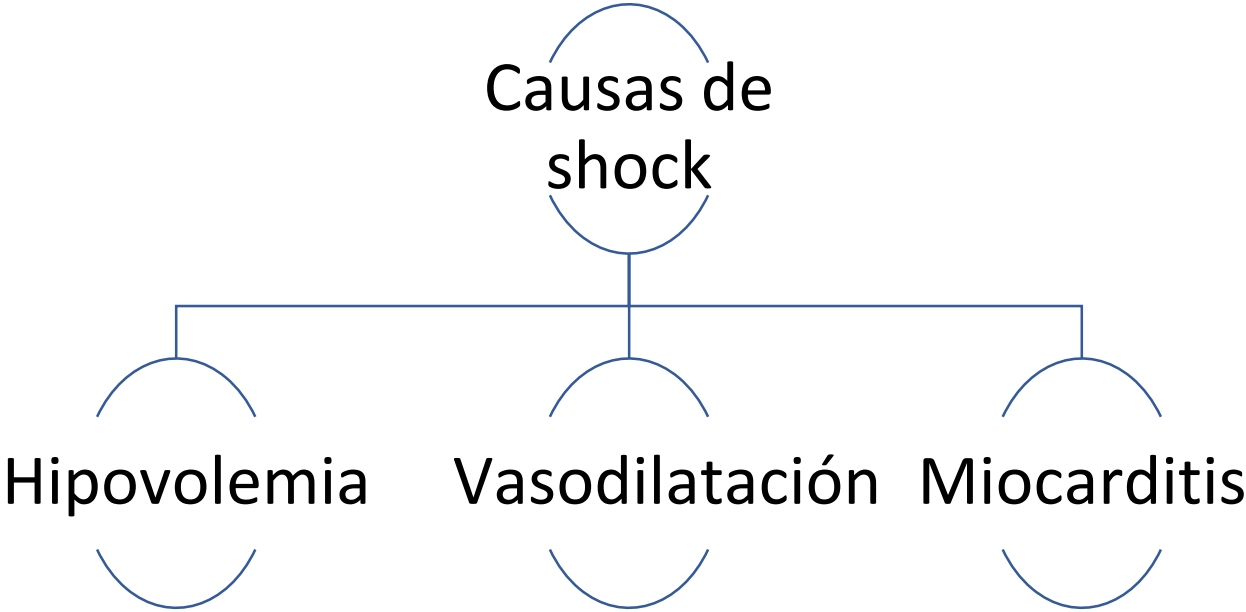
Pacientes

(n=78)

Soporte respiratorio	
No	15% (12)
Oxígeno	15% (12)
CAFO	17% (13)
VNI	6% (5)
ARMi	46% (36)
Soporte cardiovascular	
Expansión	92% (72)
Inotropicos	83% (65)
Soporte renal	1 (1%)

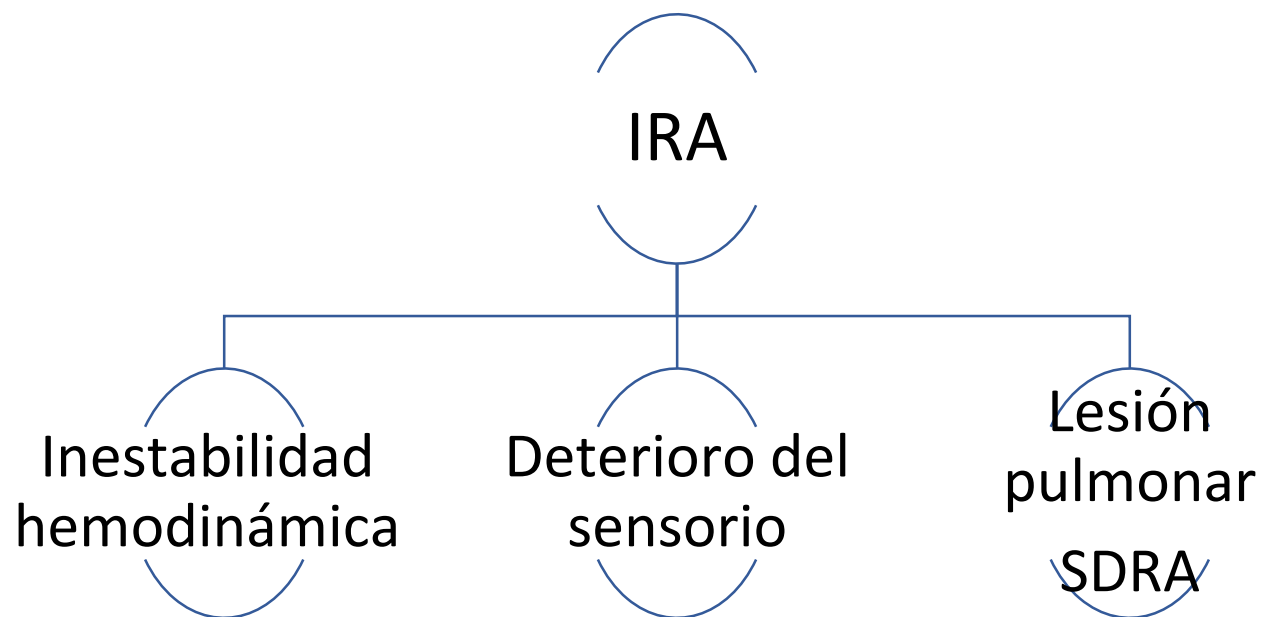


Shock:



Objetivo TAM 60-65
mmHg

AVM:



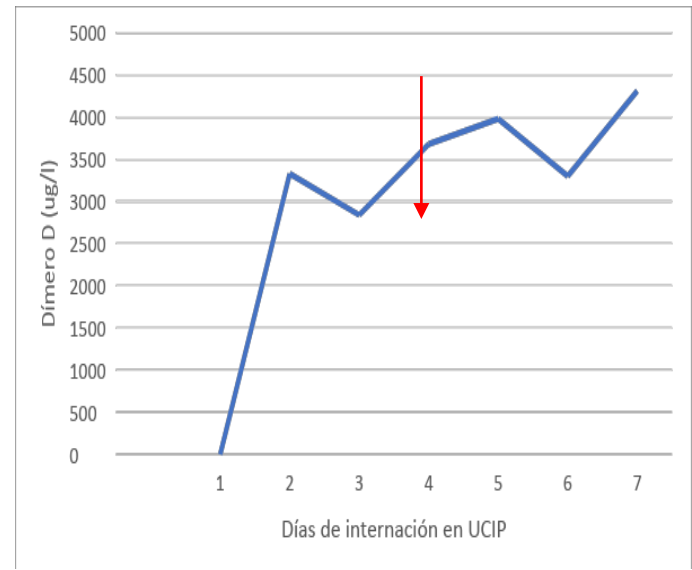
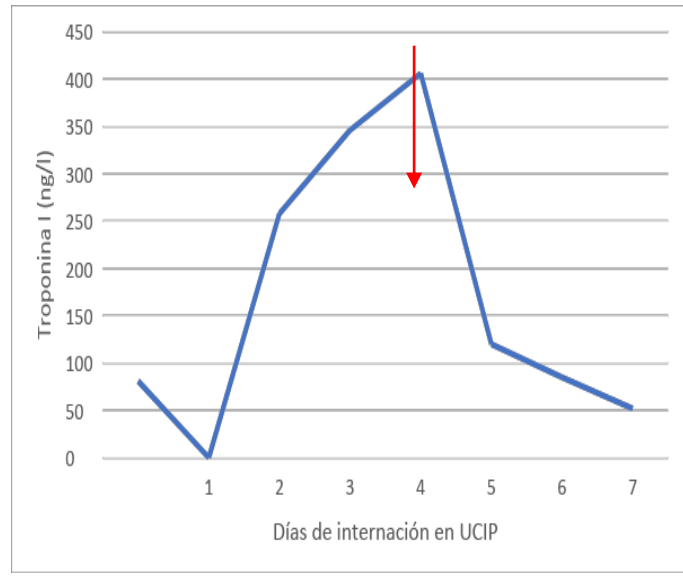
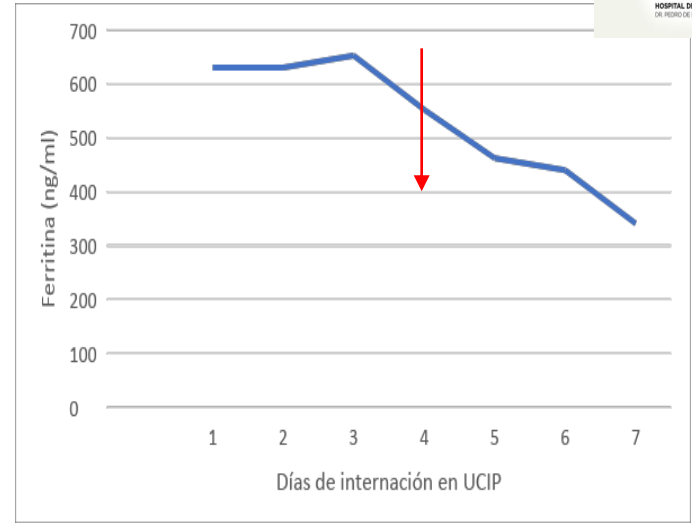
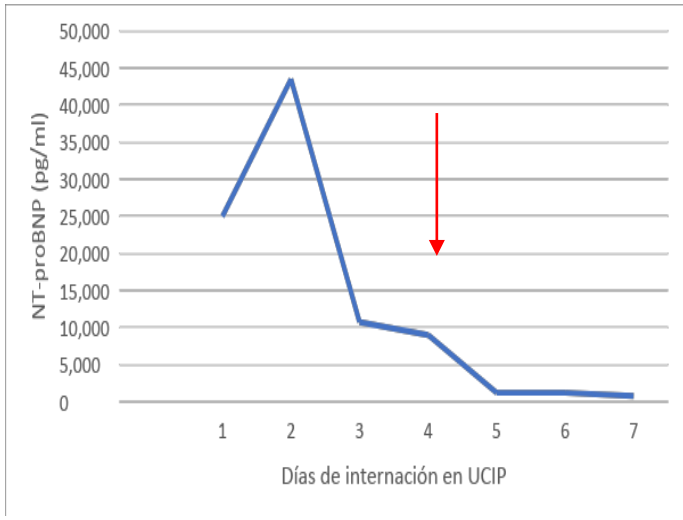
Evolución
del
paciente
en UCIP



Días de
internación: 6

Días de AVM: 4

Días de drogas
vasoactivas: 4



Conclusión:

Es una enfermedad
nueva que
requiere enfoque
multidisciplinario.

La clínica debe
guiar el
tratamiento.

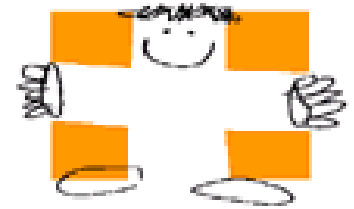


Hematología

Manejo de anticoagulación: ¿Profilaxis o tratamiento?

¿Por cuánto tiempo debe mantenerse?

En caso de aneurismas coronarios, ¿cual seria la conducta?



Hospital Pedro
de Elizalde

HEMOSTASIA EN COVID - 19

MIS – C

Servicio de Hematología y Oncología

Ateneo Central 28 de Julio de
2020

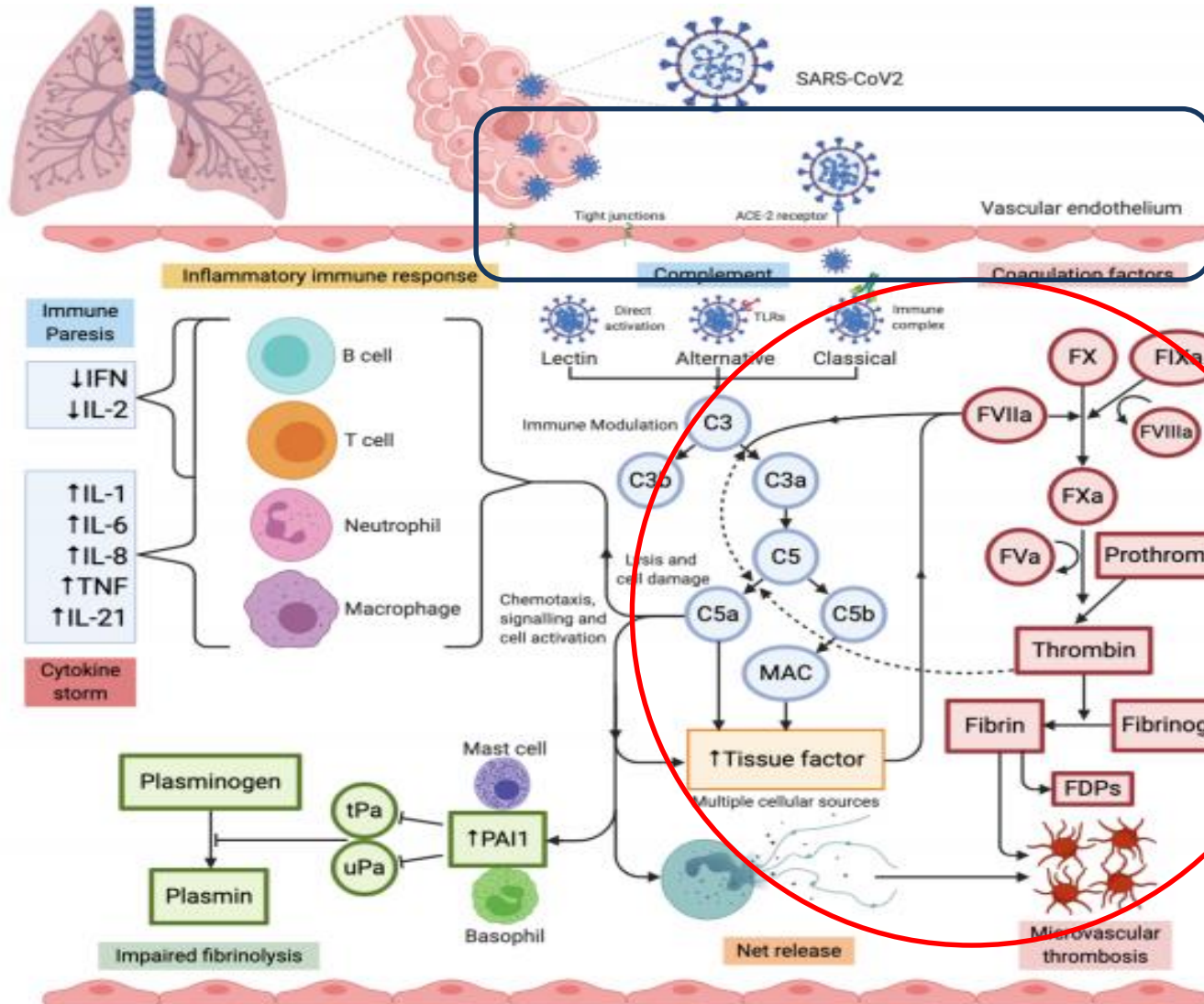
HEMOSTASIA EN COVID – 19 (MIS – C)

- La información actual disponible es escasa en niños (sugerencias u opinión de expertos III-IV).
- ETV en niños → 80% causas secundarias (CVC - sepsis – cardiopatías – neoplasias – drogas).
- Existe un estado pro-trombótico en COVID-19 en niños.
- MIS-C → “inmunotrombosis”



Daño Endotelial

HEMOSTASIA EN COVID – 19 (MIS – C)



C
Sys

Clin

Pa
Th

e)

ie)

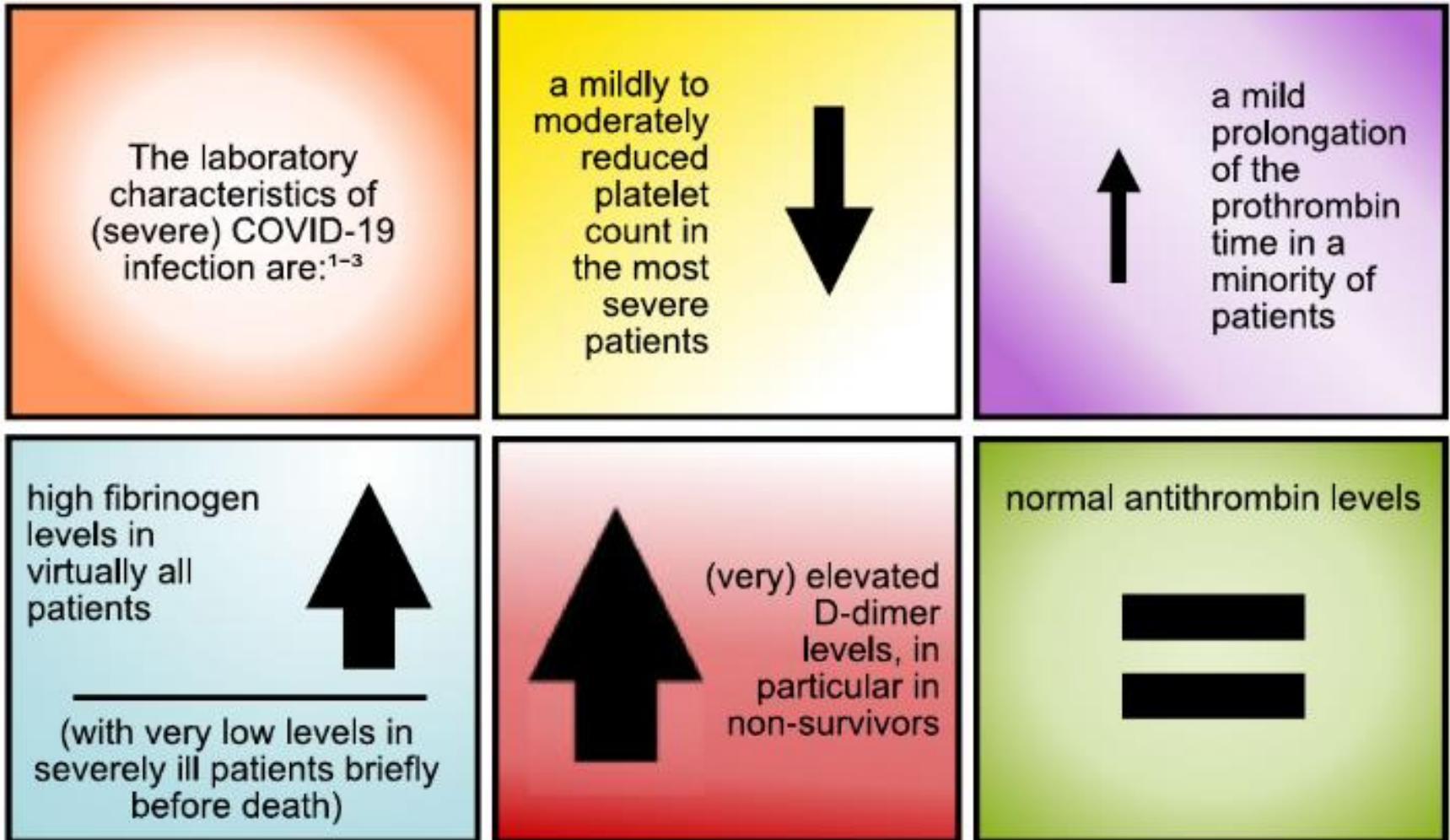
ers
(in)
on

ers
(in)
on

ers
(in)
on

ers
(in)
on

HEMOSTASIA EN COVID – 19 (MIS – C)



HEMOSTASIA EN COVID – 19 (MIS – C)

- **Profilaxis o tratamiento ??**
- Heparina → efecto anti – inflamatorio, anti – complemento y pro – fibrinolítica.
- Tromboprofilaxis → HBPM/Enoxaparina (rango anti Xa 0,2 - 0,5 U/ml).
- Anticoagulación → HBPM/Enoxaparina (rango anti Xa 0,6 - 1,1 U/ml).



Paciente crítico – DD elevado (x6 ULN) –
TEP/TVP

HEMOSTASIA EN COVID – 19 (MIS – C)

- **Cuánto tiempo ??**
- Ausencia de recomendaciones en pediatría.
- Trabajos con protocolos intra-institucionales o datos extrapolados de adultos.
- Al alta y con normalización de laboratorio → 2 a 4-5 semanas posteriores (sin complicaciones). Repetir doppler previo a suspensión.
- Enoxaparina vs ACO. No DOACS.
- Complicaciones → mantener anticoagulación según tipo de patología y evolución (no hay datos)

HEMOSTASIA EN COVID – 19 (MIS – C)

- Escases de datos en pediatría y de baja evidencia.
- Necesidad de estudios con datos objetivos.
- Reevaluación continua de cada paciente y trabajo multidisciplinario.

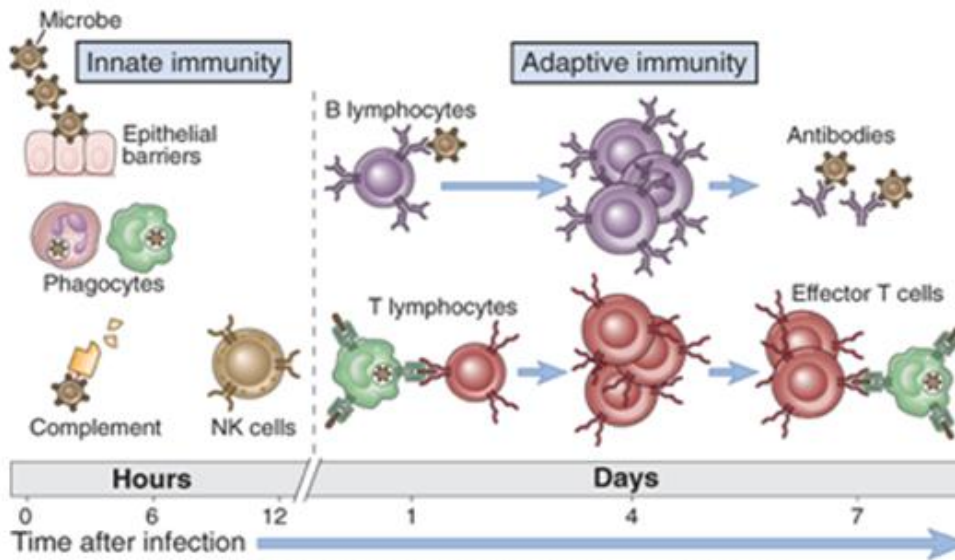
Inmunología



¿Porque algunos pacientes evolucionan a PIMS?

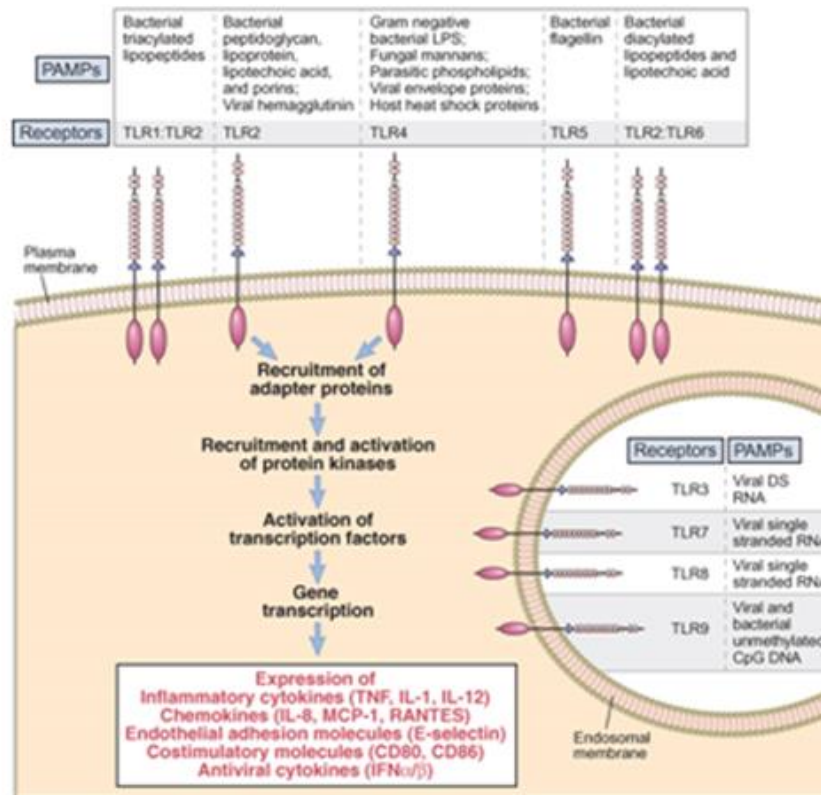
¿Presentan una alteración inmunitaria de base?

Tipos de inmunidad y sus componentes



División Inmunología HGNPE

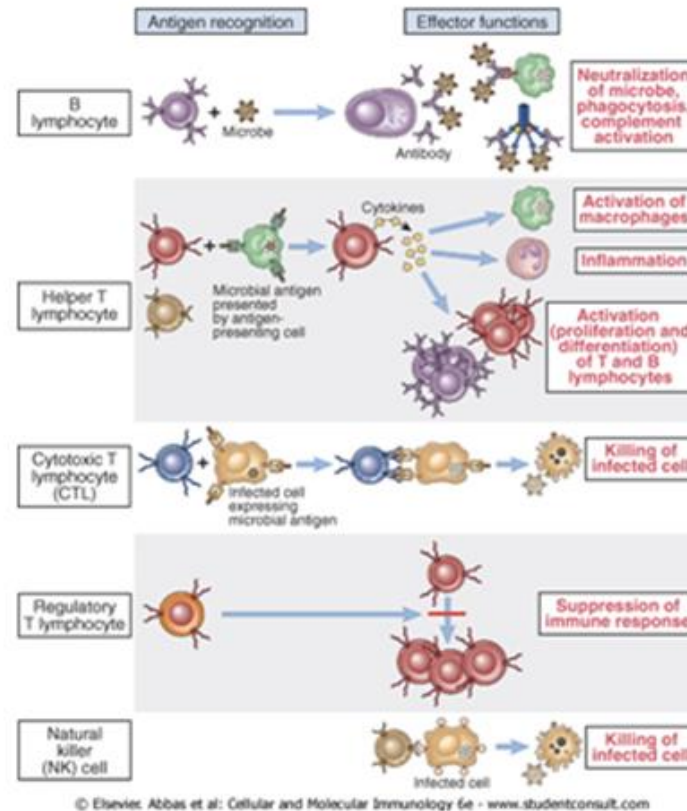
Inmunidad innata-Reconocimiento antigénico



© Elsevier Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

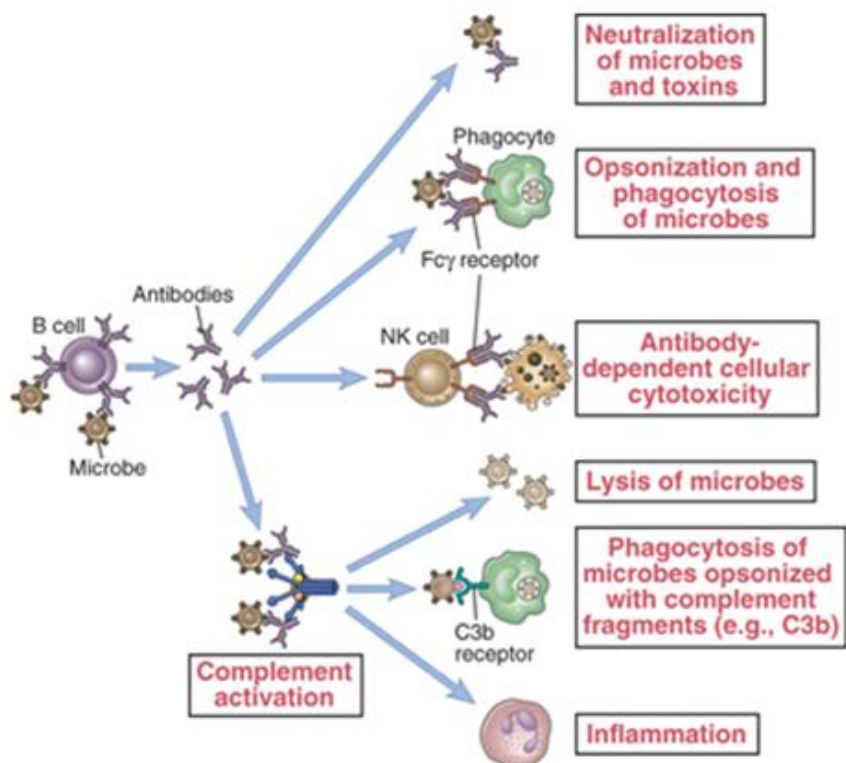
División Inmunología HGNPE

Funciones de los componentes de la inmunidad adaptativa



División Inmunología HGNPE

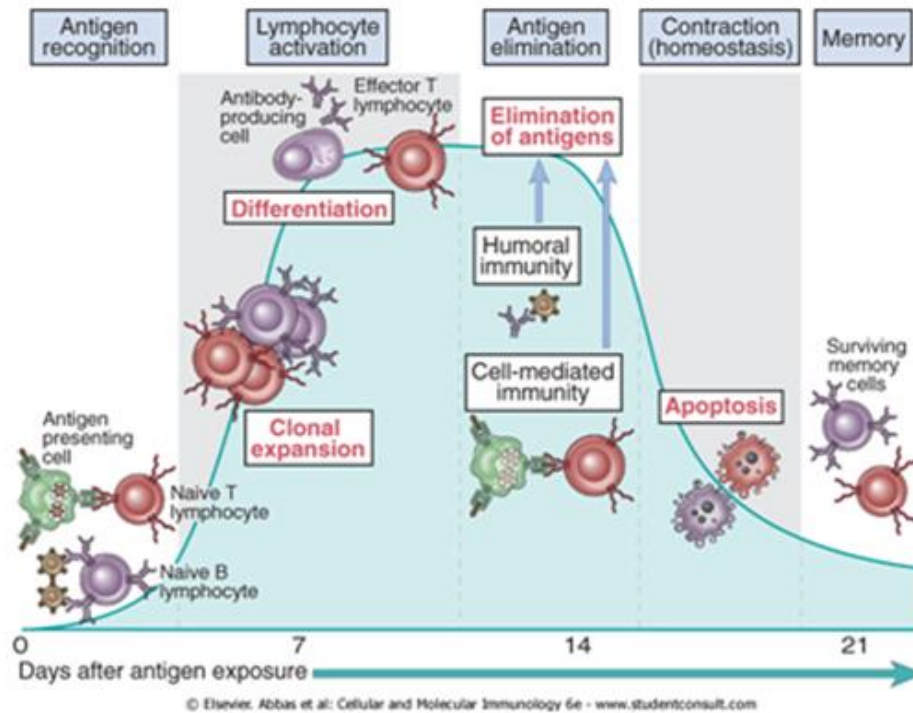
Función de los anticuerpos



© Elsevier, Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

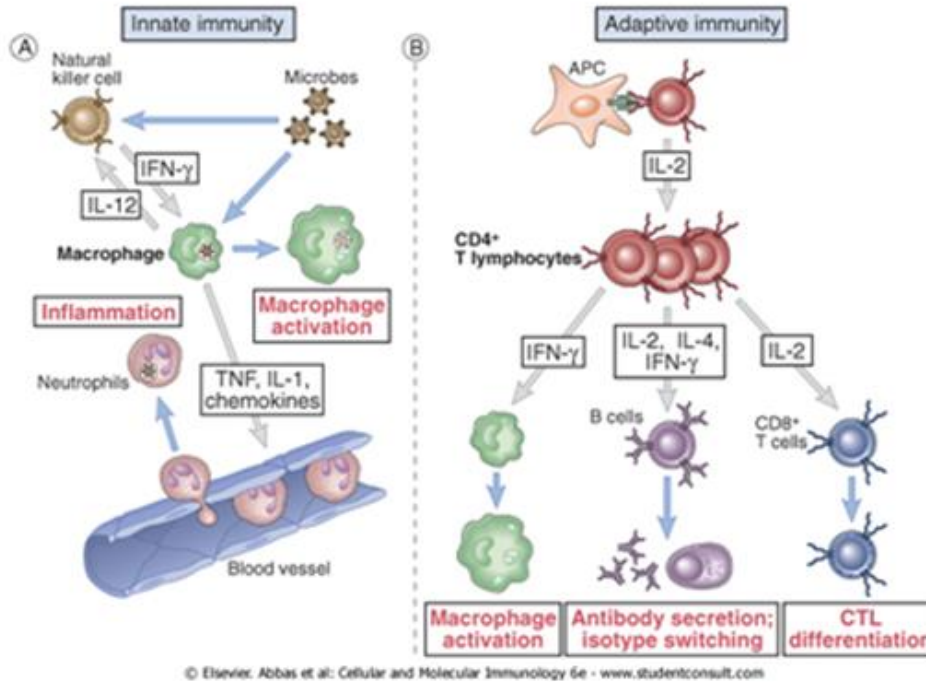
División Inmunología HGNPE

Fases de la respuesta inmune



División Inmunología HGNPE

Respuesta inmune

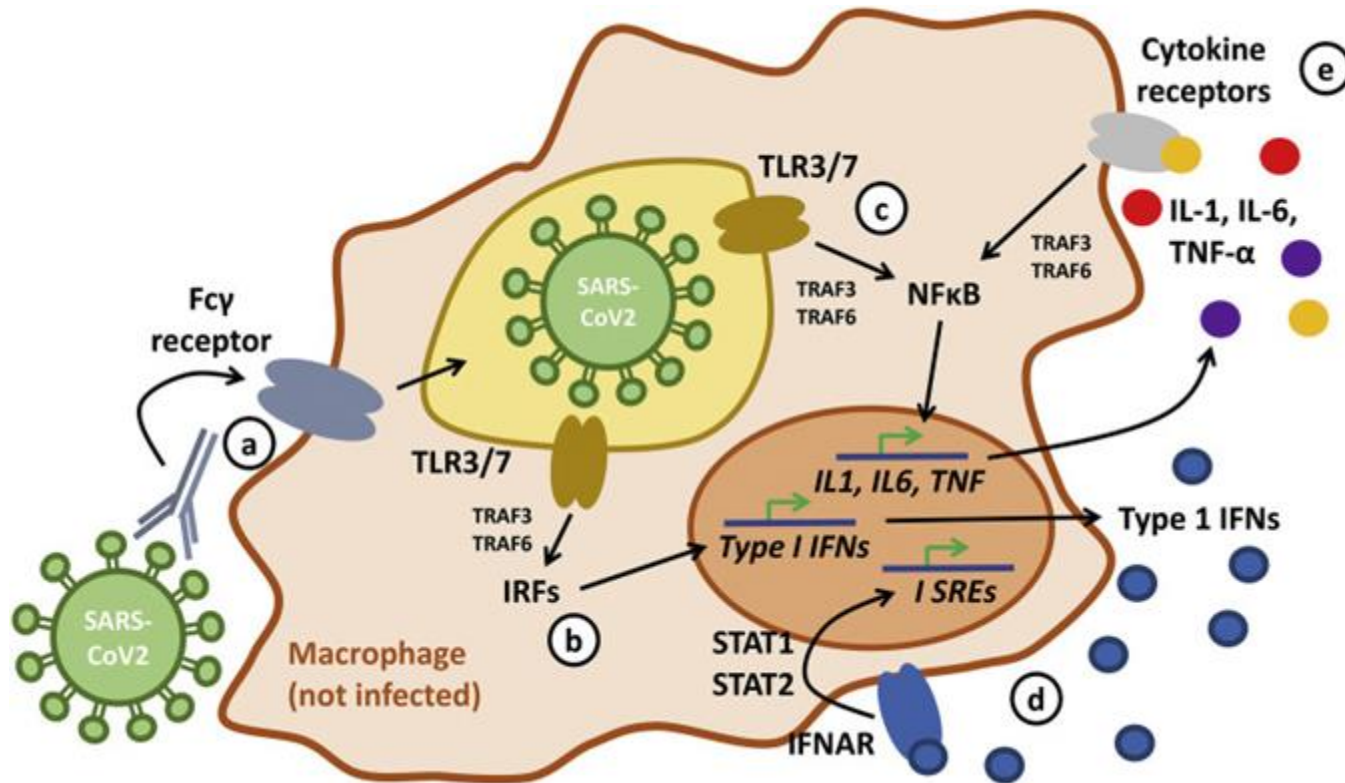


División Inmunología HGNPE

Mecanismo de invasión viral

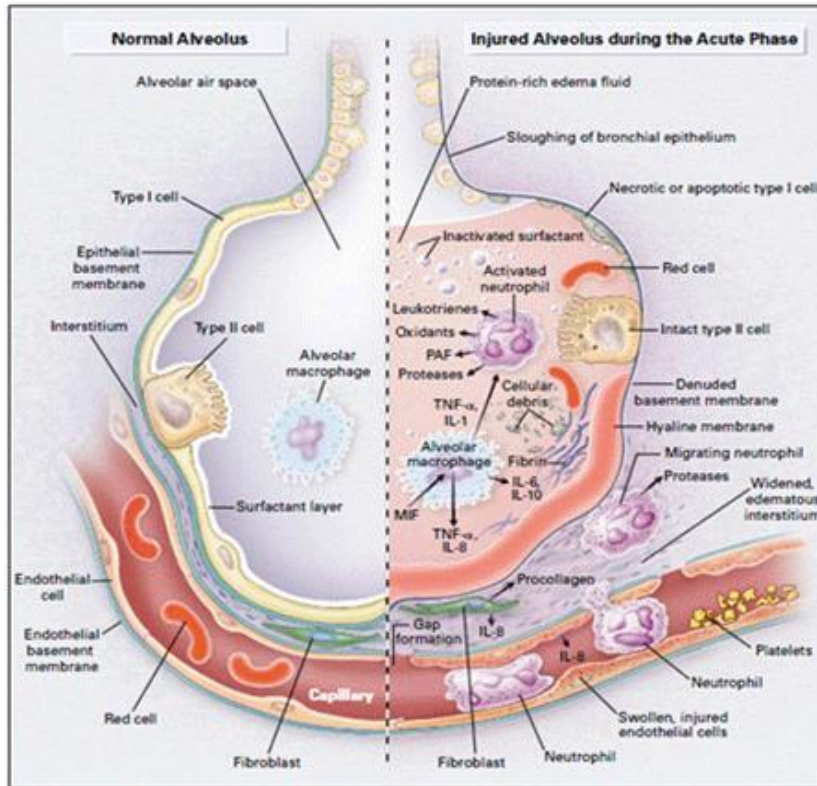


- Clin. Immunol 2020 Felsenstein S et al



División Inmunología HGNPE

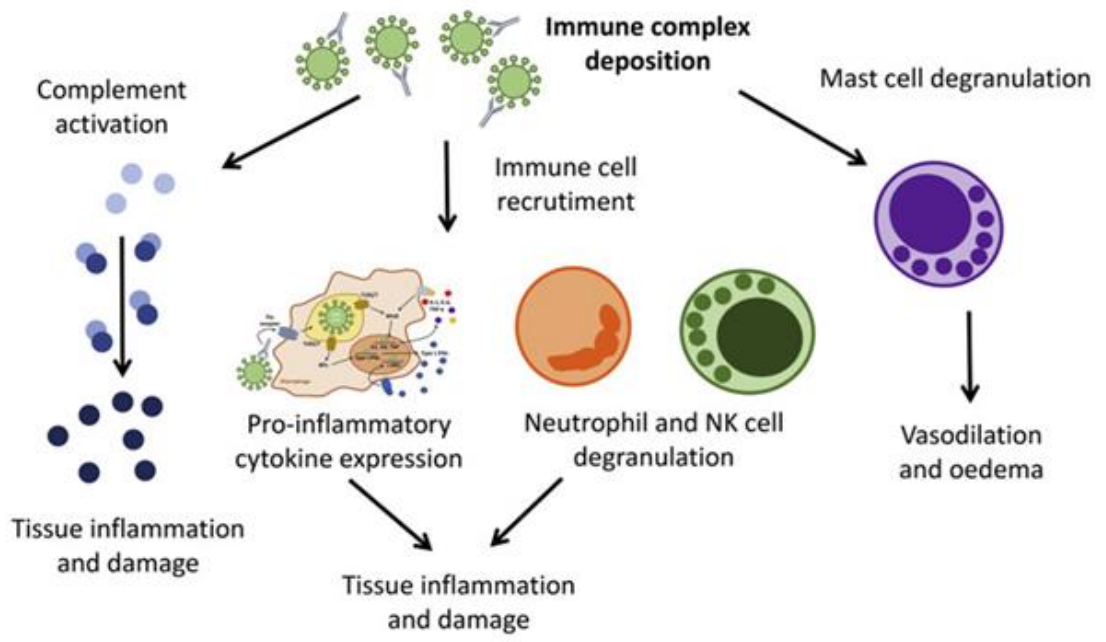
Estructura alveolar



División Inmunología HGNPE

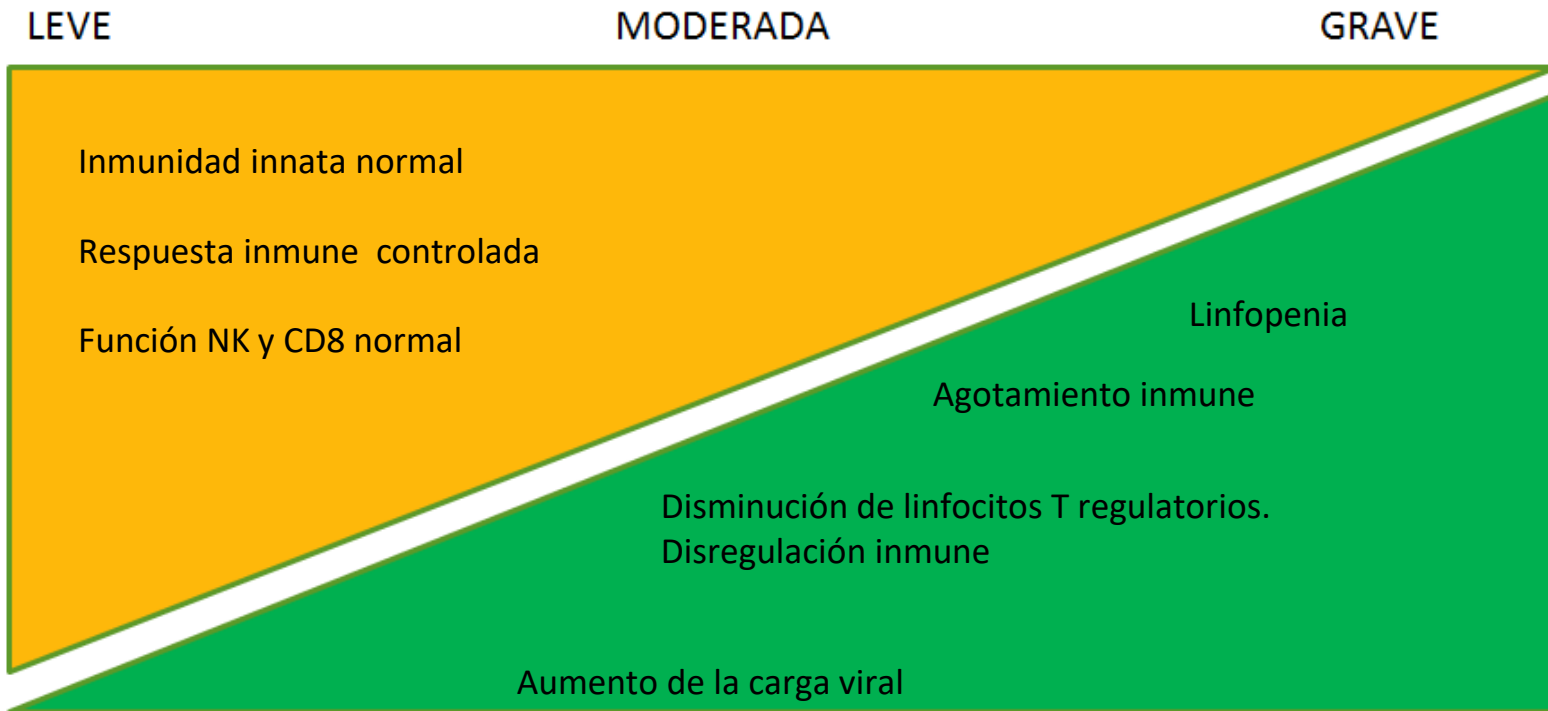
Mecanismos inflamatorios en las vasculitis

Clin. Immunol 2020 Felsenstein S et al



División Inmunología HGNPE

Relación con estado inmunológico



División Inmunología HGNPE



Factores que favorecen cuadros graves

Edad (senescencia y disregulación).

TLR7 (polimorfismo) .

HLA-DP DQ DR DM intervienen en la modulación de la respuesta inmune (polimorfismo).

Carga viral.

Variante viral.

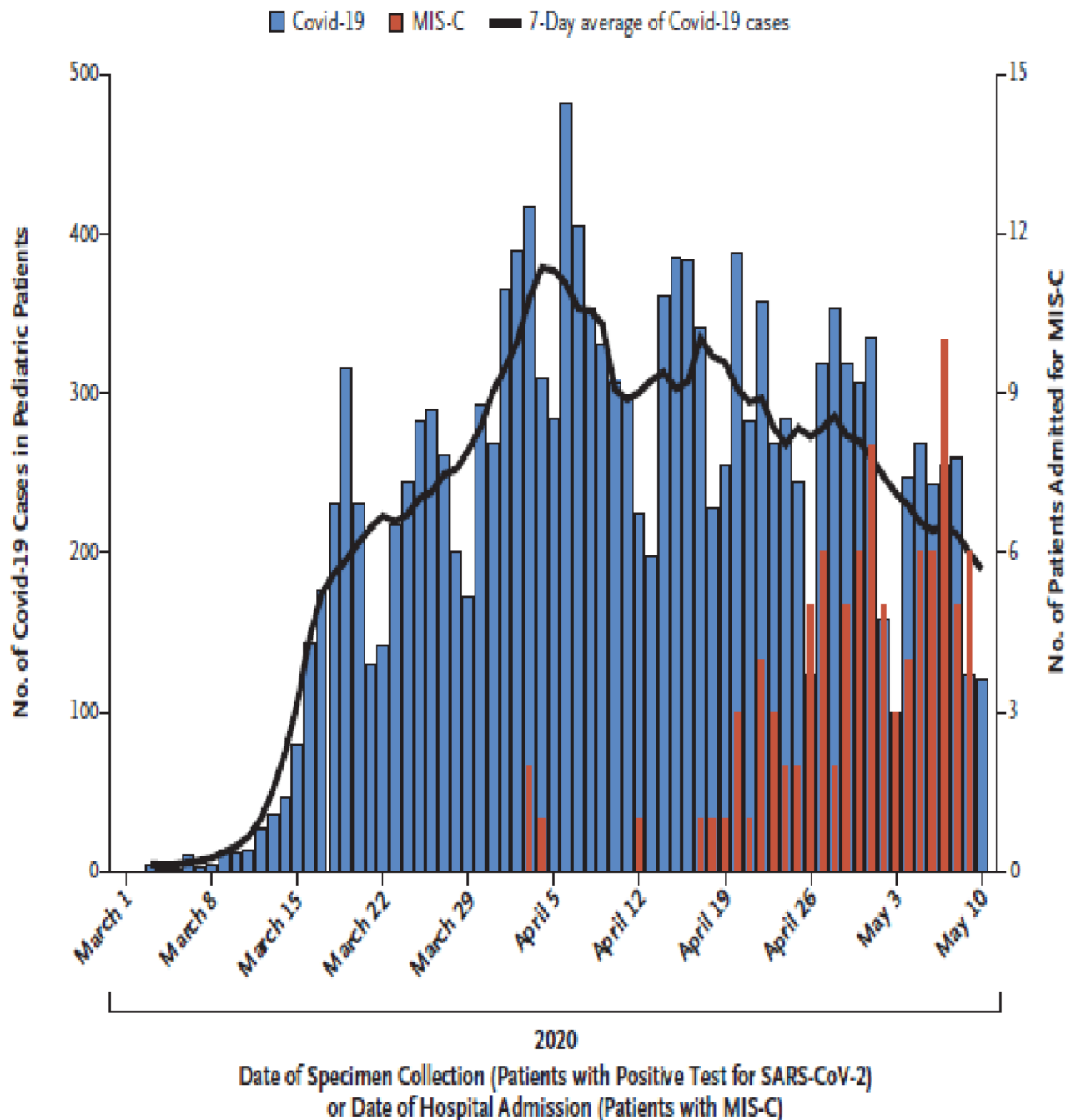
Comorbilidad (tabaco, desnutrición,obesidad)

División Inmunología HGNPE

Infectología



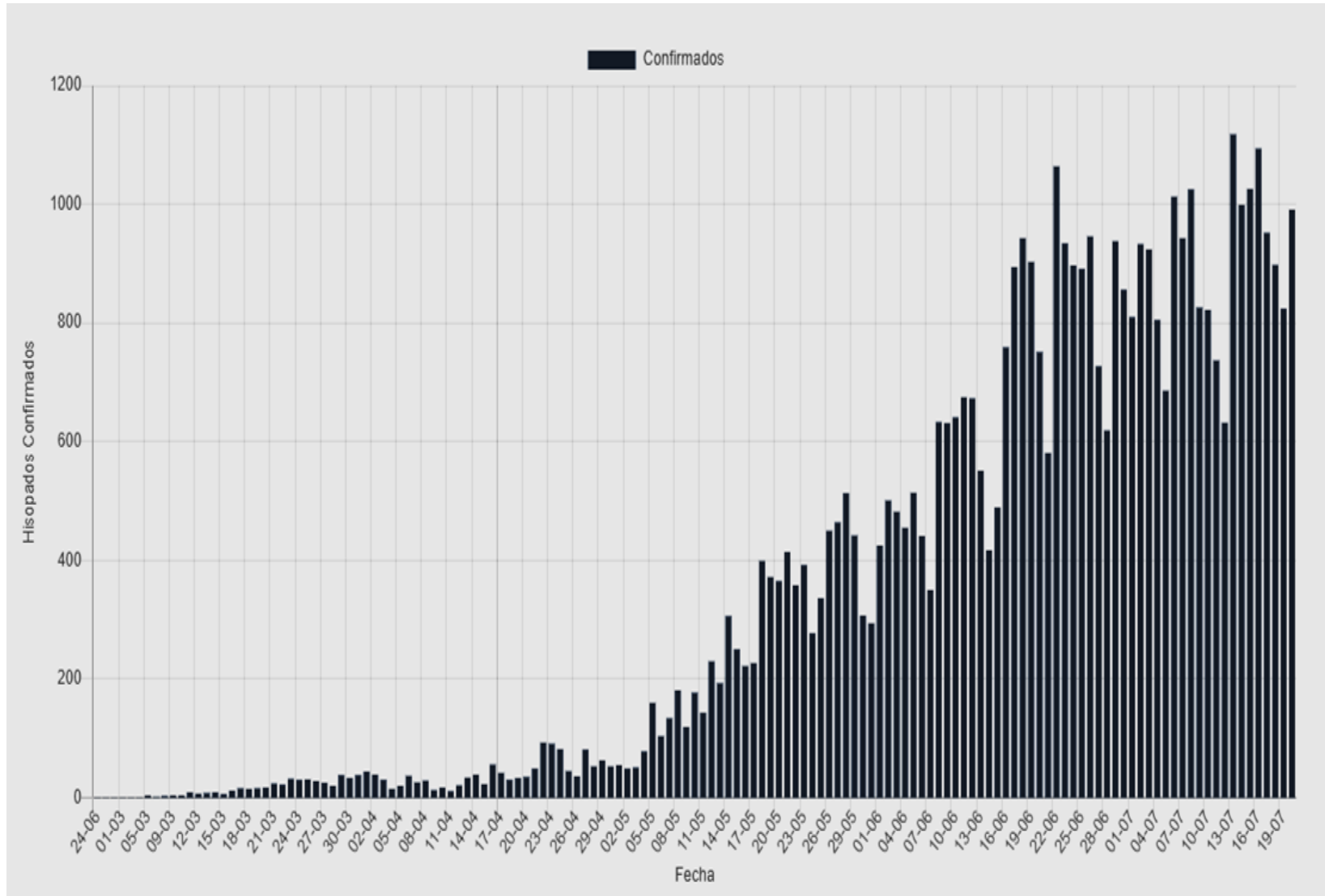
- Actualización de datos locales
- Recomendaciones para tratamiento antibiótico inicial de estos pacientes



N Engl J Med2020;383:347-58.
 4 July 23, 2020
 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State.
 Elizabeth M. Dufort.

Covid-19. Casos confirmados según fecha hisopado en residentes CABA. Año 2020

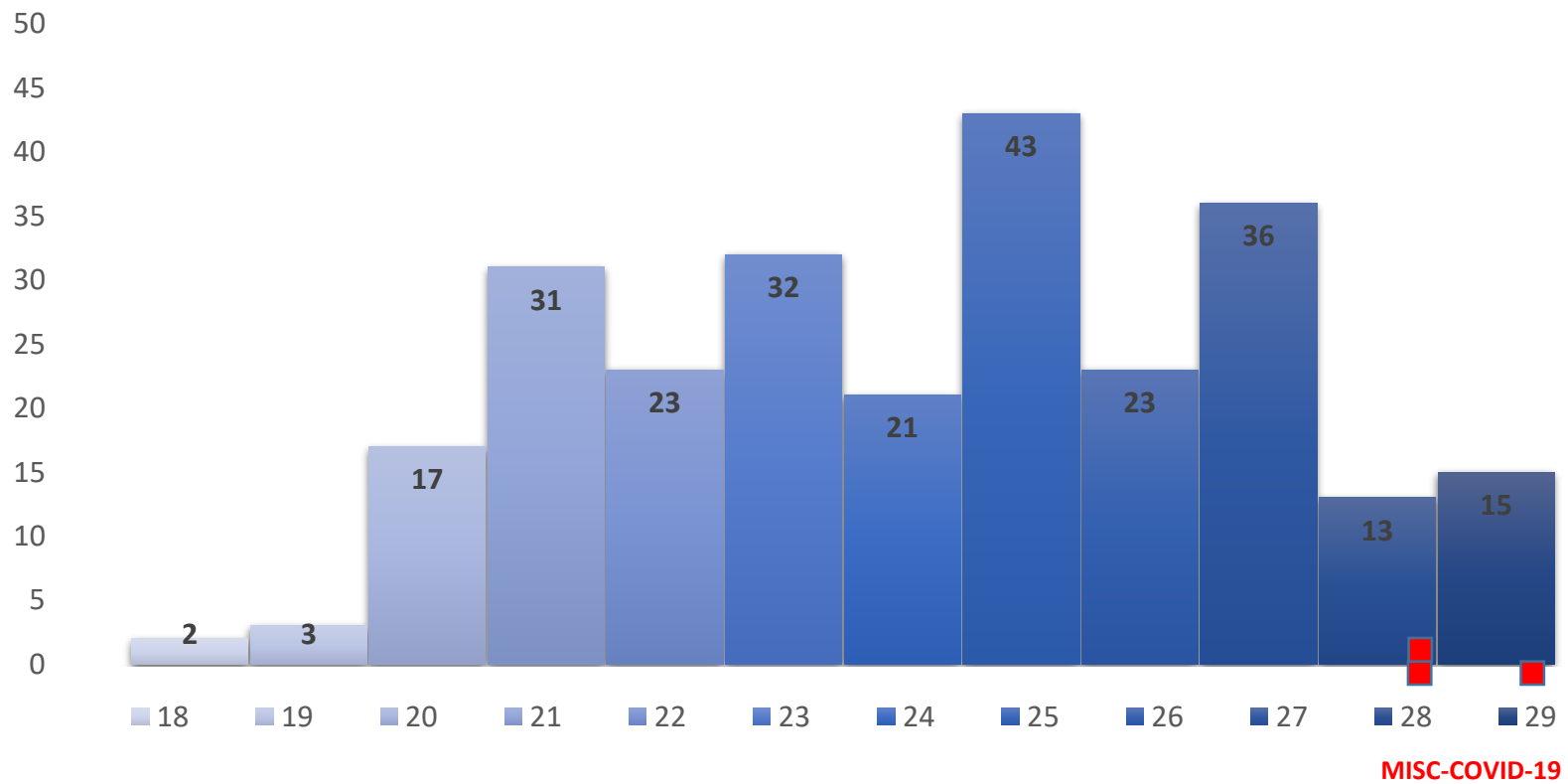
Fuente: Ministerio de Salud CABA





COVID-19 en el Hospital “Dr. Pedro de Elizalde”

Distribución de casos confirmados. Año 2020



Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19.

Definición de caso



OMS

- Edad de 0 a 19 años con **fiebre de ≥ 3 días** Y dos de los criterios siguientes:
 - a) erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)
 - b) **hipotensión o choque**
 - c) disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-proBNP)
 - d) pruebas de coagulopatía (a partir del TP, el TTPa o de valores elevados de dímeros D)
 - e) problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

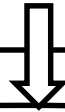
CDC

- Edad de <21 años con **fiebre > 38.0 ° C durante ≥ 24 horas**, evidencia de laboratorio de inflamación y evidencia de enfermedad clínicamente severa que requiere hospitalización, con afectación multisistémica (**2 o más órganos: cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico**) +

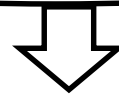
- Valores elevados de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva o procalcitonina)
 - No hay diagnósticos alternativos posibles +
- Confirmación de infección actual o reciente de SARS-CoV-2 por RT-PCR, serología o prueba de antígeno; o exposición a un caso sospechoso o confirmado de COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas



SOSPECHA DE MISC



LABORATORIO



- **Tratamiento ATB empírico**
 - Sospecha de shock toxico: Vancomicina+ Clindamicina + Ceftriaxona
 - Sospecha origen abdominal: Ceftriaxona+ Metronidazol
 - Cuadros leves: Ceftriaxona.
- **Gamma**
- **Corticoides**

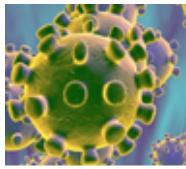
Revaluar a las 48-72 horas luego de resultados de cultivos y evolución

Ateneo Virtual Elizalde 28/7/20



Algoritmo diagnóstico y tratamiento en PIMS

Propuesta para HGNPE



✓ PCR ó serologías covid-19 +
o contacto estrecho con infectado o sospechoso



Fiebre

Hipotensión arterial o shock

Manifestaciones cutáneomucosas

- Rash
- Conjuntivitis no purulenta
- Queilitis
- Lengua aframbuesada



✓ Considerar y descartar otras causas

✓ Se solapa con criterios de Enfermedad de Kawasaki

Manifestaciones gastrointestinales agudas:

- Dolor abdominal
- Vómitos
- Diarrea

Afección cardiaca

- Disfunción miocárdica
- Pericarditis
- Valvulitis
- Afección coronarias

Elevación de parámetros de
daño miocárdico



FRA elevados (PCR, VSG, procalcitonina)

Afección renal/respiratoria/neurológica

Estudios complementarios



Estudio COVID-19

- ★ PCR
- ★ Serología IgM/IgG (previo a IgIV)

Descartar otras infecciones:

- ★ Cultivos
- ★ VSNF
- ★ Serologías
- ★ ASTO

Laboratorio:

- ★ Hemograma
- ★ Función renal
- ★ Hepatograma
- ★ RFA (PCR, ESD, procalcitonina)
- ★ EAB
- ★ Albúmina
- ★ Perfil lipídico (triglicéridos)
- ★ LDH, CPK
- ★ Fibrinógeno
- ★ Dímero D
- ★ Ferritina
- ★ Orina

Estudios cardiológicos basal y según hallazgos y evolución clínica:

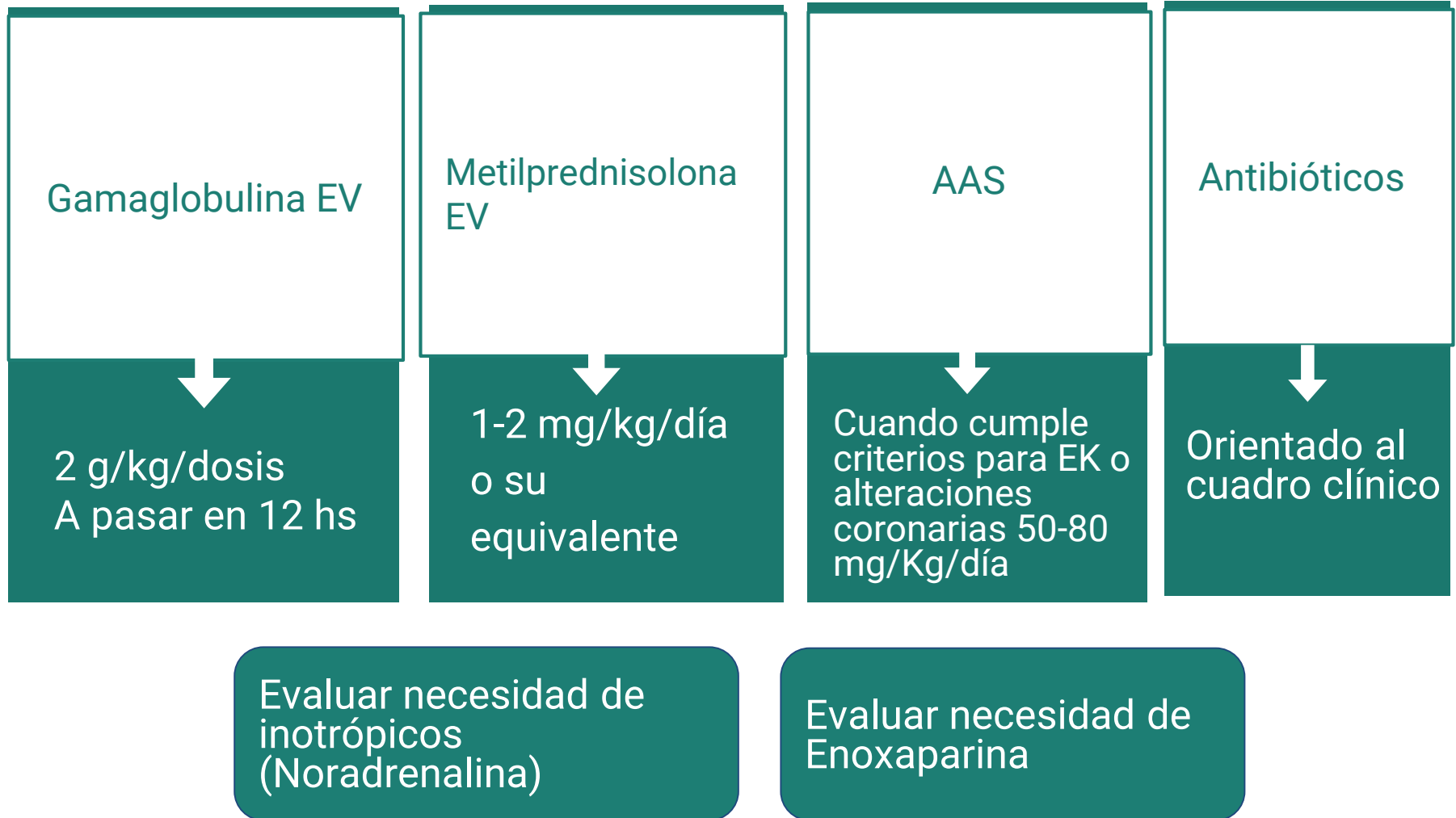
- ★ Electrocardiograma
- ★ Ecocardiograma Doppler color

Marcadores de daño cardiaco

- ★ Troponina
- ★ ProBNP

***Guardar muestra
previa a pasaje de IgIV***

Tratamiento inicial sugerido para PIMS





Respuesta favorable



- Afebril
- Mejoría clínica
- Mejoría de los parámetros de laboratorio



Valorar alta según:



- Estado clínico
Disminución de los marcadores inflamatorios
Disminución de troponina
- Alta de Cardiología
 - Alta de Hematología



Sin respuesta



- Febril
- Empeoramiento clínico o persistencia de la inestabilidad
- Afectación de nuevos órganos ó sistemas
- Aumento de los parámetros inflamatorios

Manejo a cargo de UTIP

2ª dosis de Gammaglobulina

2ª dosis de Gammaglobulina + ajuste de CTC



Inmunomoduladores biológicos:
Tocilizumab

Según valoración por Reumatología



Bibliografía

1. Feldstein, L. R. *et al.* (2020) 'Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents', *The New England journal of medicine*. Mass Medical Soc. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021680>.
2. Whittaker, E. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2', *JAMA: the journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
3. Riphagen, S. *et al.* (2020) 'Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic', *The Lancet*, pp. 1607–1608.
4. Verdoni, Lucio, Angelo Mazza, Annalisa Gervasoni, Laura Martelli, Maurizio Ruggeri, Matteo Ciuffreda, Ezio Bonanomi, and Lorenzo D'Antiga. 2020. "An Outbreak of Severe Kawasaki-like Disease at the Italian Epicentre of the SARS-CoV-2 Epidemic: An Observational Cohort Study." *The Lancet* 395 (10239): 1771–78
5. Ravelli, Angelo, and Alberto Martini. 2020. "Kawasaki Disease or Kawasaki Syndrome?" *Annals of the Rheumatic Diseases* 79 (8): 993–95.
6. SARS-CoV, Niñas Y. Adolescentes Con. n.d. "SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON SARS-CoV-2."
7. http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2020/SindromeInflamatorio_Multisistemico.pdf.
8. Tay, Matthew Zirui, Chek Meng Poh, Laurent Rénia, Paul A. MacAry, and Lisa F. P. Ng. 2020. "The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation and Intervention." *Nature Reviews. Immunology* 20 (6): 363–74.

Muchas gracias



¿Preguntas?