

Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez”

Guía para Diagnóstico y Manejo del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Post-COVID-19 en Pediatría (SIM-C)

Participantes

Clínica Pediátrica: Dr. Eduardo Vainstein; Dra. Silvia Baleani

**Unidad de Hematología: Dr. Guillermo Drelichman; Dra. Nora Basack; Dra. Graciela Schwalb;
Dra. Myriam Attie**

Laboratorio Central: Bioq. Viviana Osta; Bioq. Inés Marcone

Servicio de Reumatología: Dra. Graciela Espada; Dra. Marcela Alvarez

División Cardiología: Dra. María Grippo; Dra. Mariana Cazalas

Servicio de Inmunología: Dra. Andrea Gómez Raccio; Dra. Daniela Di Giovanni

Servicio de Cirugía: Dr. José Luis Cuervo

Servicio de Infectología: Dra. Claudia Cazes; Dra. Lidia Torrado; Dra. Laura Praino

Unidad de Terapia Intensiva: Dr. Pablo Neira; Dra. Gabriela Sheehan; Dra. Rossana Poterala

Departamento de Medicina: Dr. Eduardo L. López; Dra. María Marta Contrini

9 de Noviembre 2020

Introducción

En el contexto de pandemia por el nuevo coronavirus 2019, llamado SARS-CoV-2 (agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 conocida como COVID-19 por sus siglas en inglés), se ha descrito que los niños presentan generalmente un cuadro clínico más leve que el de los adultos. Sin embargo, desde países occidentales se describió que los niños desarrollan un síndrome inflamatorio sistémico de expresión variable.

Este síndrome muestra algunas de las características clínicas y de laboratorio similares a los observados en Enfermedad de Kawasaki, Síndrome de shock tóxico, Síndrome de Activación Macrofágica, y puede presentar diferente grado de severidad, desde un cuadro leve a moderado o bien evolucionar a una forma más severa o grave con requerimiento de cuidados intensivos y por su asociación a la infección por SARS-CoV-2, se ha dado en llamar: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Asociado a SARS-CoV-2 o COVID-19 (SIM-C). Este Síndrome SIM-C es una entidad postinfecciosa, inmunomediada que se observa entre 4 – 6 semanas posteriores a la infección aguda COVID.

Diferentes organismos oficiales internacionales tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro de Control de Enfermedades Infecciosas (CDC) de Estados Unidos, el colegio Real de Pediatría del Reino Unido (RCPCH) han publicado diferentes definiciones de lo que es considerado un paciente “Caso” portador de este síndrome. Desde el 18 de Julio 2020, el Ministerio de Salud de la Nación Argentina, ha establecido en Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a SARS-CoV-2 como criterio de Enfermedad COVID-19 (SIM-C), tomando como referencia la definición establecida por la OMS el 15 de Mayo 2020.

Con la finalidad de establecer un consenso interdisciplinario para el diagnóstico y manejo de casos de SIM-C en nuestro Hospital, especialistas pediátricos de diferentes disciplinas (Clínica Pediátrica, Hematología, Cardiología, Inmunología, Infectología, Reumatología, Terapia Intensiva, Laboratorio de Análisis Clínicos), se han reunido a fin de confeccionar la presente Guía para Diagnóstico y Manejo de Niños con SIM-C en nuestro medio.

Esta Guía incluye:

- Definición de Caso
- Evaluación del Paciente
 - o Evaluación inicial al ingreso
 - o Evaluación inicial ampliada
 - o Evaluación en el seguimiento evolutivo
- Categorización del Cuadro Clínico según severidad
- Tratamiento
 - o Tratamiento con gammaglobulina EV (GGEV)
 - o Uso de Aspirina
 - o Manejo según severidad del Cuadro clínico
 - Casos de SIM-C Leves / Moderados en Sala
 - Casos de SIM-C Graves con Shock /UTI
 - Casos de SIM-C Graves con fenotipo SAM – Síndrome de Activación Macrofágica / UTI
 - o Tratamiento del Shock
 - o Tratamiento antiinflamatorio e inmunomodulador
 - o Tratamiento Antitrombótico
 - o Tratamiento Antibiótico
- Seguimiento evolutivo durante la internación
- Pautas para el egreso hospitalario
- Control de seguimiento posterior al egreso hospitalario

Se ha incorporado a modo de Anexos, información bibliográfica de soporte:

ANEXO I: Aspectos Clínicos

ANEXO II: Compromiso Cardiovascular

ANEXO III: Estudios inmunológicos/Usos de gammaglobulina EV

ANEXO IV: Manejo de la inflamación y Síndrome de activación macrofágica (agentes biológicos)

ANEXO V: Aspectos Hematológicos en Infección COVID-19

DEFINICION DE CASO

A punto de partida de la definición de brindada por la OMS y teniendo en cuenta algunos aspectos considerados de interés por las otras entidades internacionales descriptas, para esta Guía se considerará la siguiente definición de caso:

Paciente <19 años con fiebre >24h

● **Y dos** de los criterios siguientes:

- Hipotensión o shock
- Evidencia de disfunción orgánica de uno o más órganos o sistemas (respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico). Esto debe incluir niños que cumplan los criterios totales o parciales de la Enfermedad de Kawasaki.
- 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 dímero D)
- Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).
- Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)

● **Y**

- Valores elevados de marcadores de inflamación (elevación de VSG, PCR o PCT, Dímero D, ferritina, LDH o IL-6, neutrofila, linfopenia o descenso de cifra de albúmina).

● **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.

EVALUACION DEL PACIENTE

1. Examen Clínico Completo

Teniendo en cuenta la Definición de Caso descripta arriba, evaluar el cuadro clínico (Ver Anexo I – Cuándo sospechar SIM-C - Definición y caracterización clínica de Enfermedad de Kawasaki y sus formas de presentación)

2. Análisis de Laboratorio

2.1. Evaluación inicial (al Ingreso)

Evaluación	Análisis a realizar	Observaciones
RT-PCR para SARS-CoV-2	- Aspirado nasofaríngeo o hisopado nasofaríngeo según edad del paciente	
Estudio Otros Virus Respiratorios	- Según epidemiología estacional (Influenza, VRS, Adenovirus, Parainfluenza, Rhinovirus, Metapneumovirus)	
Rutina Hemograma (tubo con EDTA – 1,3 ml de sangre)	- Hemograma completo con fórmula leucocitaria y Recuento de plaquetas - Recuento absoluto de Neutrófilos (RAN)	

	- Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	
Rutina Química (tubo seco)	- Hepatograma - Ionograma - Urea - Creatinina	
Rutina Hemostasia (tubo con citrato – 1,3 ml de sangre)	- Tiempo de Trombina - Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT) - Fibrinógeno - Dímero D	
Marcadores de Inflamación/Infección	- LDH - Proteína C Reactiva - Ferritina - Procalcitonina	
Estado Acido-Base (jeringa heparinizada)	- pH - pO2 - pCO2 - Bicarbonato - Ácido láctico	
Estudio serológico para SARS-CoV-2	- IgM e IgG	
Cultivos Microbiológicos	- Hemocultivos - Otros: según presencia de foco clínico, catéter, LCR, aspirado traqueal, etc.	
Evaluación Cardiológica	- ECG - Ecocardiograma Doppler color transtorácico	Ver Anexo II
Imágenes	- Rx de tórax - TAC de tórax (eventual – según cuadro clínico) - Ecografías (según manifestaciones clínicas)	

2.2 Evaluación inicial ampliada (sólo si los otros parámetros de laboratorio de inflamación anteriores están alterados)

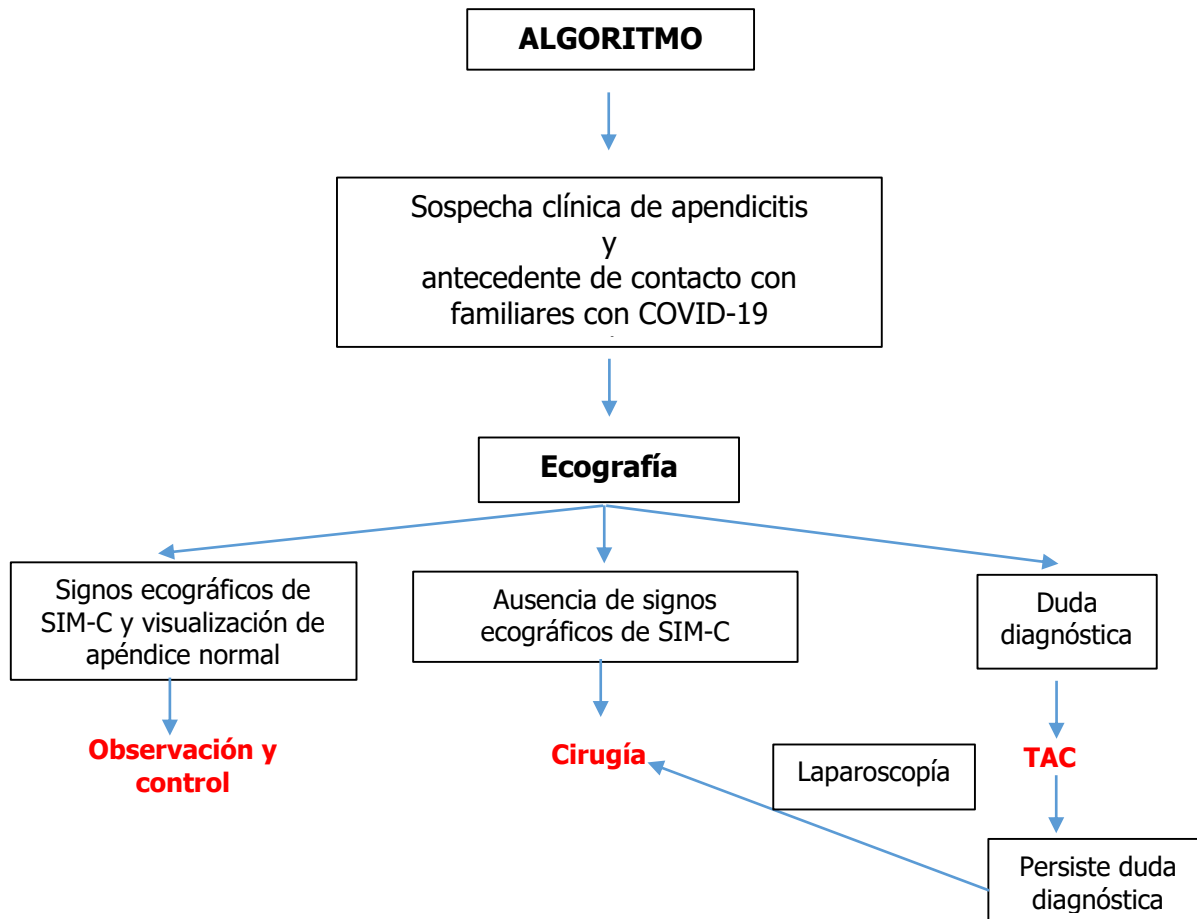
Marcadores de compromiso cardíaco	- Troponina * - Pro-BNP * - CPK-MB	
Estudio Inmunológico	- Dosaje de Inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM - Poblaciones linfocitarias: CD3-CD4-CD8-CD20-CD56	- Al ingreso o - Previo al pasaje de GGEV - Previo a eventual pasaje de plasma de convalescientes según equipo tratante - Dentro de las primeras 72 h del ingreso Ver Anexo III A
Otros Estudios Serológicos	A fin de evaluar otras posibles causas infecciosas de Síndrome Febril y Siempre previo a la administración de gammaglobulina EV o Plasma de Convalescientes - HVB, HVC, CMV, VEB, parvovirus, - Dengue (según epidemiología local)	

*Requiere 200 µl (0.2 mL) de suero (considerar reservar alícuota de suero en la evaluación inicial del paciente, para una eventual evaluación inicial ampliada)

2.3 Evaluación del paciente que se presenta con fiebre + dolor abdominal agudo

El dolor abdominal agudo se presenta a predominio de fosa ilíaca derecha, a veces asociado a vómitos y diarrea. Dado que la apendicitis aguda presenta similares manifestaciones abdominales que el SIM-C, ambos cuadros pueden confundirse.

Los exámenes de laboratorio en fase temprana no permiten establecer un diagnóstico diferencial claro entre ambos procesos, siendo los estudios por imágenes (ecografía y tomografía axial computada -TAC) los que más pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.



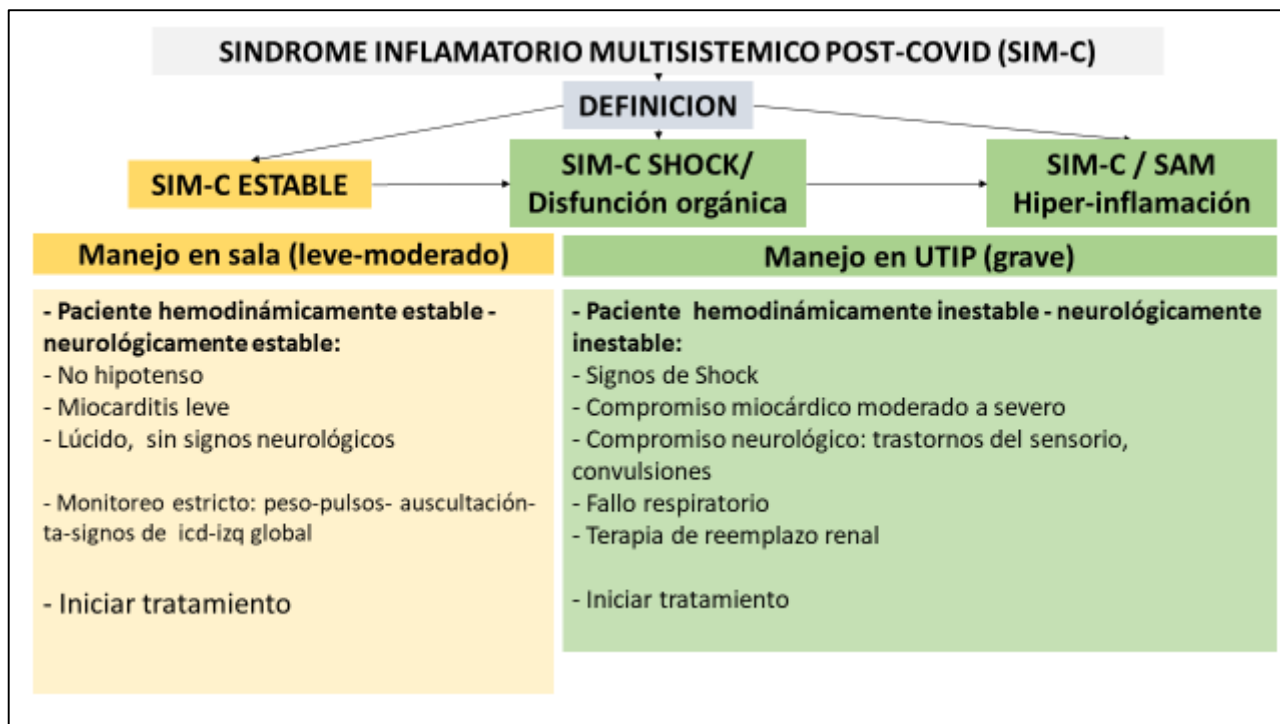
Ver Anexo VII - Cirugía

2.4 Repetición de los análisis de Laboratorio

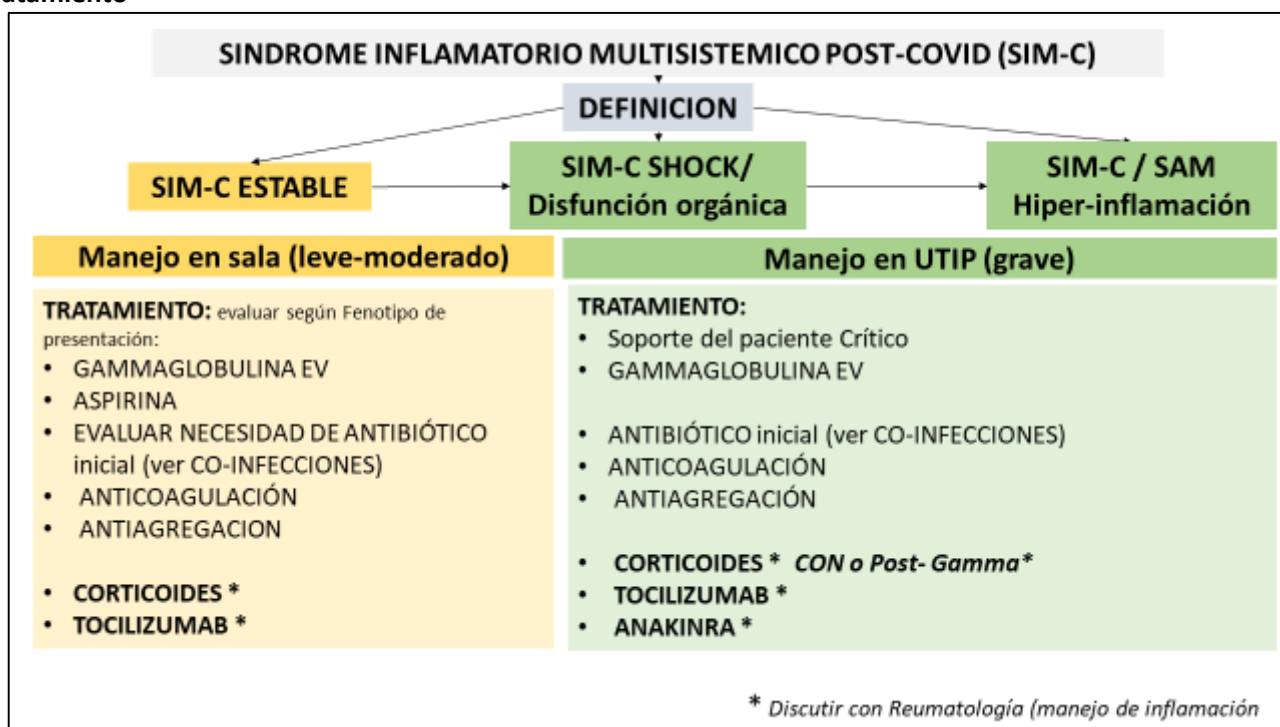
Los análisis de laboratorio se pueden repetir con periodicidad cada 24 a 72 h teniendo en cuenta:

- El estado clínico general del paciente / persistencia de la fiebre
- Los resultados alterados obtenidos previamente / persistencia de RFA
- La edad del paciente / Factores de riesgo
- El compromiso orgánico principal (ej: cardíaco)
- Evaluación o *outcome* del paciente ya puesto en tratamiento (para evaluar el escalonamiento de drogas o el uso combinado de las mismas)

3. Establecer Severidad del Cuadro Clínico para definir conducta a seguir



4. Tratamiento



4.1. Tratamiento con gammaglobulina EV

La gammaglobulina EV (GGEV) es considerada agente de 1° nivel (**sola o en combinación con corticoesteroides**) (Ver Anexo III B. Mecanismos de acción de la gammaglobulina)

- No hay datos suficientes que comparen la eficacia de GGEV vs. corticoides en SIM-C o si estos tratamientos deben administrarse individualmente o como terapia dual.
- **Todo paciente con diagnóstico o sospecha de SIM-C, debe recibir gammaglobulina a 2g/kg EV. Dosis máxima 100 gr. Una dosis única es más eficaz que fraccionada, infundir en 12 h-24 h según valoración cardiológica. Administrar la gammaglobulina de la menor concentración posible, se sugiere al 5%. (Ver Anexo III C. Administración de GGEV)**

- Valorar función cardiológica (signos clínicos de sobrecarga de volumen) durante el pasaje de GGEV (volumen, velocidad de infusión)
- Tener en cuenta efectos Adversos de la gammaglobulina. (Ver Anexo III D. Efectos adversos de GGEV y manejo)

4.2. Uso de Aspirina

- En paciente con Fenotipo Kawasaki-like, se debe utilizar aspirina a una dosis inicial antiinflamatoria 80-100mg/día dividida en 3 – 4 dosis (Dosis Máxima: 500 mg c/6 h o 2 gr/día VO) hasta 48 h afebril y con reactantes en descenso y luego se desciende a dosis antiagregante.
- En pacientes con SIM-C y/o con trombocitosis (recuento de plaquetas $\geq 450.000 / \mu\text{L}$) y en pacientes con aneurismas coronarios (z-score 2.5-10): se indica dosis antiagregante (3 – 5 mg/kg/día).
- Se debe continuar su uso, hasta la normalización del recuento de plaquetas y arterias coronarias normales confirmadas por 6 semanas después del diagnóstico.
- En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante consultar con el Hematólogo el uso de aspirina.

MANEJO SEGÚN SEVERIDAD DEL CUADRO CLINICO

SIM-C ESTABLE (leve - moderado)
Manejo en sala

- **SIM-C leve:** (fenotipo KD- like, con manif. Leves, c/rápida respuesta a la gammaglobulina y normalización de los RFA) → pueden no requerir esteroides posterior a la Gammaglobulina
- **SIM-C moderado:** (RFA elevados c/compromiso orgánico sin riesgo de vida)
 - Dosis de esteroides: Metilprednisolona, prednisona o prednisolona: 2 mg/kg/día, divididos c/8-12 hs ev.
 - **RFA elevados c/riesgo de progresión a enfermedad severa:**
(Sin respuesta inicial a la Gammaglobulina, c/persistencia de fiebre, de los síntomas o RFA / **Ferritina** elevados)
 - Dosis de esteroides altas: Pulsos de Metilprednisolona 10 -30 mg/kg/día ev., 1- 3 días
 - Tratamiento con agentes biológicos: si no hay respuesta posterior a la administración de pulsos de corticoesteroides (previa consulta con Reumatología)
 - Tocilizumab (anti IL-6) – Anakinra (anti IL-1)

Las pruebas de laboratorio y la evaluación cardíaca guían la respuesta al tratamiento inmunomodulador y su reducción gradual (durante 2-3 semanas)

RAF= Reactantes de Fase Aguda

SIM-C (grave I) con Shock

Manejo en UTIP

- **SIM-C grave con Shock:**

Miocarditis, shock cardiogénico o distributivo, EK o EK incompleta con Shock c/Riesgo de vida:

- Dosis de esteroides altas: **Pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/día IV**, (Dosis Máxima 1gr/dosis) – a pasar en 3 hs., durante 3 días consecutivos, hasta mejorar cuadro clínico, concomitantemente con la Gammaglobulina. Posterior a los pulsos dejar como tratamiento Dexametasona de mantenimiento (0.2 – 0.3 mg/kg/día divididos c/8 hs hasta máximo de 6mg/día)

Los pacientes que estén aún en plan Diagnóstico para SIM-C, pero que presenten riesgo de vida (SIM-C grave / UTIP) pueden requerir tratamiento inmunomodulador antes de que se pueda completar la evaluación diagnóstica

- Tratamiento con agentes biológicos: si no hay respuesta posterior a la administración de pulsos de corticoesteroides (previa consulta con Reumatología)

→ Tocilizumab (anti IL-6) – Anakinra (anti IL-1)

SIM-C (grave II) con fenotipo SAM

Manejo en UTIP

- **SIM-C fenotipo SAM:**

Persistente febril con elevación de ferritina, triglicéridos, transaminasas, LDH, citopenia y descenso de eritrosedimentación y fibrinógeno)

- Dosis altas de esteroides: **Pulsos de metilprednisolona 30mg/k/día (Dosis Máxima 1gr/dosis) EV**. durante 3 - 5 días y luego Dexametasona 10 mg/m²/día dividido cada 8 hs EV

- Tratamiento con agentes biológicos: si no hay respuesta posterior a la administración de pulsos de corticoesteroides (previa consulta con Reumatología)

→ Tocilizumab (anti IL-6) – Anakinra (anti IL-1)

SIM-C (grave) con fenotipo Shock / SAM

Manejo en UTIP

Consideraciones especiales

Frente a un paciente con SIM-C grave con fenotipo de Shock/falla orgánica y/o SAM:

- Se recomienda el **uso combinado** de gammaglobulina y pulsos de esteroides ev. o el **inicio temprano** de pulsos de esteroides ev. en estos pacientes, aun sin serología positiva para COVID y sin resultados finales de lecturas de cultivos; teniendo en cuenta la gravedad y emergencia con alta morbimortalidad que presentan estos fenotipos de SIM-C grave

Ver Anexo IV - Reumatología: Manejo de la inflamación y Síndrome de activación macrofágica (agentes biológicos)

4.3. Tratamiento del Shock

Teniendo en cuenta la experiencia reportada de otros países en la que muchos niños requirieron internación en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), se recomienda la vigilancia estricta de los pacientes internados en sala que presenten enfermedad leve/moderada y realizar consulta temprana a UCIP manteniendo un bajo umbral para su derivación.

Se deben reconocer precozmente los signos de deterioro clínico e iniciar rápidamente el tratamiento de sostén sin esperar el traslado del niño a la UCIP.

Se recomienda que el manejo inicial del shock siga los lineamientos de las guías internacionales pediátricas del manejo de la sepsis y el shock séptico de la campaña sobreviviendo a la sepsis – Ver ANEXO VI

El shock en el SIM-C tiene como característica distintiva una contribución variable de shock vasopléjico y cardiogénico, solos o combinados por lo que la resucitación con fluidos debe ser suficiente pero juiciosa debido al componente cardiogénico. Por su naturaleza estos tipos de shock requieren de soporte inotrópico/vasopresor por lo que estos pacientes deben ser trasladados rápidamente a UCIP para su adecuado tratamiento.

El shock cardiogénico en SIM-C puede ser provocado por distintos mecanismos, entre ellos por arritmias, por lo que habrá que tenerlo presente en el diagnóstico diferencial del shock.

4.6. Tratamiento antitrombótico

- Profilaxis Antitrombótica Primaria

La utilización de profilaxis antitrombótica debe ser individualizada para cada paciente. Aquellos pacientes que presenten Factores de Riesgo (ver Anexo – Tabla 6) y evolución de los parámetros de Laboratorio (Dímero D, Fibrinógeno) deben ser discutidos con un Hematólogo Pediatra en lo inmediato.

Dosis de heparina de bajo peso molecular: 110 unidades /Kg – 1 vez/día

El rango terapéutico es de 0.3 – 0.5 UI/mL.

- Tratamiento antitrombótico

No debe considerarse dosis terapéutica con heparina para la prevención primaria fuera de estudios clínicos o hasta tener resultados de ensayos randomizados.

- Recomendado en pacientes bajo tratamiento anticoagulante previo a la internación.
- Recomendado en pacientes con alta sospecha clínica o confirmación de Enfermedad Tromboembólica - ETE/Tromboembolismo Pulmonar - TEP.
- En caso de compromiso cardiológico asociado a SIM-C, el tratamiento anticoagulante debiera ser consensuado con el cardiólogo pediatra.

Es preferible el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) no sólo por sus propiedades farmacocinéticas sino también por su efecto antiinflamatorio.

Dosis de heparina de bajo peso molecular: 110 unidades /kg – cada 12 h. Con control de Factor Anti-Xa para alcanzar un rango terapéutico de 0.5 – 1 UI/mL.

- Pacientes con CID.

En pacientes con infección grave, evaluar el desarrollo de coagulopatía severa en forma regular y consultar a hematología

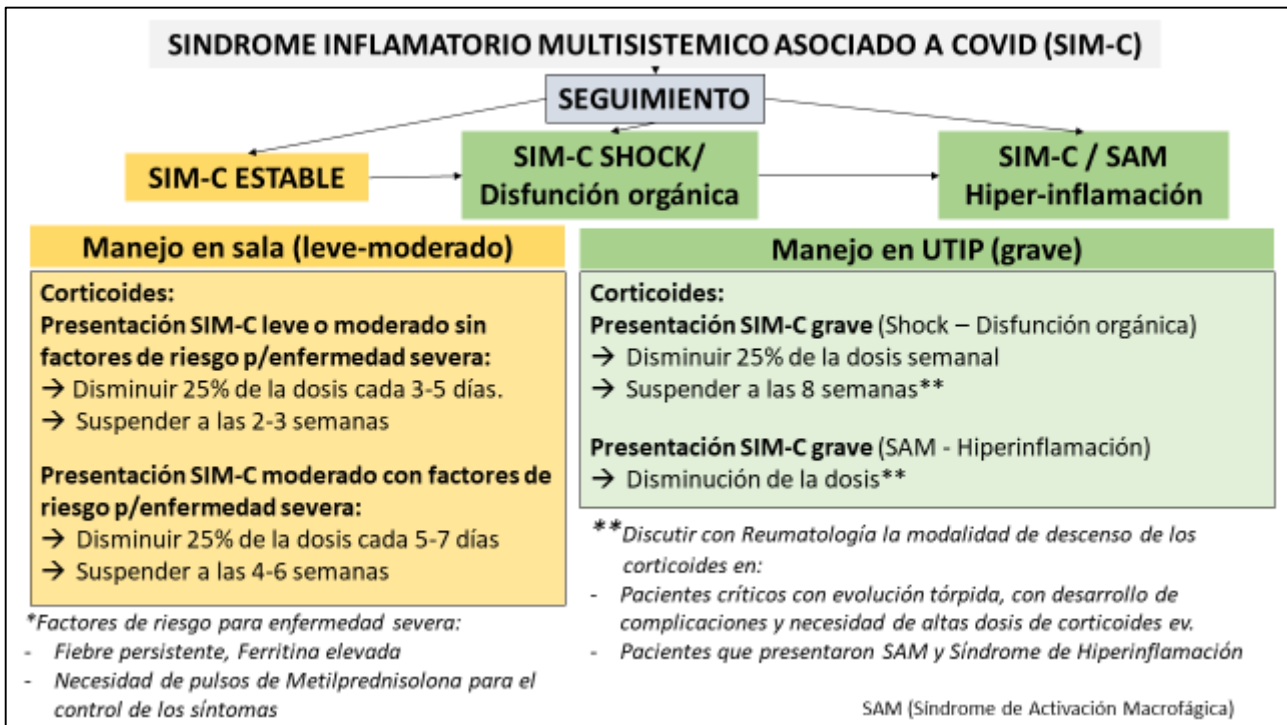
Ver ANEXO V – Consideraciones desde el punto de vista Hematológico

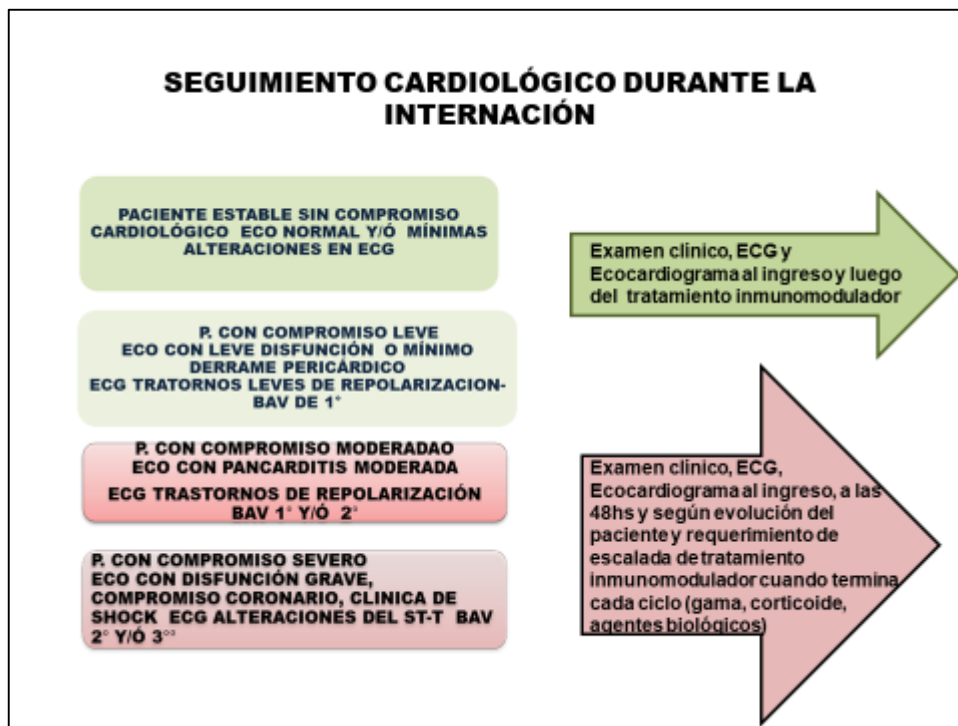
4.7. Tratamiento Antibiótico / Antiviral.

El tratamiento antibiótico será considerado en función del cuadro clínico del paciente, presencia de foco clínico de infección o sobreinfección agredada, de acuerdo a pautas de tratamiento de la Institución.

Actualmente no hay recomendaciones sobre un tratamiento antiviral de demostrada eficacia para SARS-COV-2; diferentes opciones terapéuticas antivirales se encuentran en investigación.

5. Seguimiento evolutivo durante la internación





6. Pautas para el egreso hospitalario

Tener en cuenta los siguientes criterios clínicos y de laboratorio para decidir el egreso hospitalario:

- Paciente estable, con buena evolución clínica
- Buena tolerancia a la vía oral
- Afebril 48 horas (menos de 37 grados)
- Laboratorio con mejoría o normalización de los marcadores de inflamación e injuria miocárdica.
- Valoración cardiológica con ECG / Ecocardiograma en mejoría o estabilidad.

Indicaciones al alta

- Dar pautas de alarma: reaparición de la fiebre, Signos y síntomas como los que originaron el cuadro o nuevos síntomas.
- Dieta hiposódica-restricción de actividades físicas, por miocarditis y tratamiento antiagregante y/ o anticoagulante.
- Indicaciones claras de medicación: dosis, horarios, forma de administración (aas, corticoides, anticoagulantes, medicación cardiológica)

7. Control de Seguimiento posterior al egreso hospitalario

Control Clínico-pediátrico, reumatológico, cardiológico, infectológico, inmunológico, hematológico, quirúrgico, etc. conforme el cuadro clínico de presentación de cada paciente y especialistas involucrados en su atención.

Las evaluaciones clínicas y de laboratorio que es necesario realizar a los niños con SIM-C una vez definido el egreso hospitalario, pueden requerir diferente periodicidad según la especialidad de que se trate, por lo cual se describen a continuación los controles post-alta establecidos por diferentes especialidades.

No obstante ello, se considera que es necesario el trabajo en equipo multidisciplinario, donde el clínico-pediatra tiene un rol central del seguimiento y evaluaciones evolutivas de los niños con SIM-C, dada la escasa experiencia global que aún existe para esta novel patología.

Se describen a continuación esquemas de seguimiento post-alta de distintas especialidades:

Control clínico post alta por Reumatología*:

- A las 48 – 72 hs.
- A los 15 días
- A las 6 – 8 semanas
- A los 6 meses
- Al año (largo plazo)

Controles de laboratorio:

- Deben realizarse a los 15 días y a la suspensión de los esteroides
- Si hay algún parámetro inflamatorio o de injuria cardíaca que persiste elevado → Revalorar modalidad de descenso esteroideo y laboratorio con el especialista
- Los pacientes con trombocitosis y en tratamiento con aspirina a dosis antiagregante, valorar laboratorio entre las 6-8 semanas previa a la suspensión de la misma (consensuar con el cardiólogo)

* Los controles clínicos y de laboratorio pueden variar según:

- la evolución del paciente y reaparición de síntomas post- alta
- el desarrollo de complicaciones y/o secuelas

→ Los pacientes que desarrollaron SAM en la internación (requieren controles mas estrictos → ver con el especialista)

- Es importante recordar que una vez que se inicia el tratamiento con corticoides, el paciente **no debe suspenderlos repentinamente** (deben ser descendidos por el medico tratante como se mencionó anteriormente), por el **riesgo de insuficiencia suprarrenal**. Por lo que es importante asegurar el acceso al mismo y explicar la importancia de respetar las indicaciones médicas.

SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO

Debido al limitado conocimiento de la evolución a largo plazo, solo realizamos una sugerencia para el control durante el primer año del egreso hospitalario

PACIENTE ESTABLE SIN COMPROMISO
CARDIOLÓGICO ECO NORMAL Y/O MÍNIMAS
ALTERACIONES EN ECG

• CONTROL CON ECG Y ECO 15 Y 30 DÍAS
• LUEGO 6 Y 12 MESES

P. CON COMPROMISO LEVE
ECO CON LEVE DISFUNCIÓN O MÍNIMO
DERRAME PERICÁRDICO
ECG TRASTORNOS LEVES DE REPOLARIZACIÓN-
BAV DE 1°

• CONTROL CON ECG Y ECO 15 Y 30
DÍAS
• LUEGO 3-6 Y 12 MESES

P. CON COMPROMISO MODERADO
ECO CON PANGARDITIS MODERADA
ECG TRASTORNOS DE REPOLARIZACIÓN
BAV 1° Y/O 2°

• CONTROL CON ECG Y ECO 7,15 Y 30
DÍAS
• LUEGO 3-6 Y 12 MESES

P. CON COMPROMISO SEVERO
ECO CON DISFUNCIÓN GRAVE, COMPROMISO
CORONARIO, CLINICA DE SHOCK ECG
ALTERACIONES DEL ST-T BAV 2° Y/O 3°

REPETIR MARCADORES MIOCÁRDICOS HASTA NORMALIZACIÓN EN CASO
DE PERSISTIR ALTERADOS PODRÍA REALIZARSE RNM, ANGIOTAC, etc

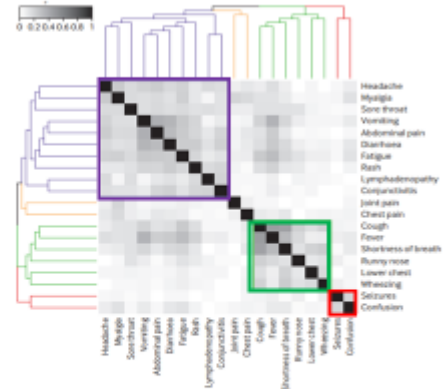
ANEXO I

ASPECTOS CLINICOS

Cuando sospechar en SIM-C en la consulta?

Frente a un niño que se presente:

- Fenotipo **Enfermedad de Kawasaki - Like**
- Fenotipo de **Presentación no específica**:
 - Fiebre + comp. Abdominal
 - Fiebre + comp. Cardiológico
 - Fiebre + hipotensión/shock / falla orgánica
 - Fiebre + clínica y laboratorio Tormenta de Citocinas/SAM
 - Fiebre + comp. SNC / respiratorio
 - *Combinación de las anteriores*



- Mucocutáneo + abdominal
- Respiratorio leve
- SNC

Harwood R., et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi Process Lancet 2020

thebmj | BMJ 2020;370:m3249 | doi: 10.1136/bmj.m3249

Criterios de Diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki

Criterios Principales²

Fiebre persistente al menos 5 días*, y al menos 4 de las siguientes características principales:

1- Cambios en extremidades:

Agudos: edema y eritema de manos y pies.

Convalecencia: descamación membranosa de la punta de los dedos.

2- Exantema polimorfo, morbiliforme, escarlatiniforme

3- **Inyección conjuntival** bulbar bilateral no dolorosa, sin exudado.

4- **Cambios en labios y cavidad oral:** eritema y fisuras de labios, lengua aframbuesada, inyección difusa de la mucosa faríngea y oral.

5- **Linfadenopatía cervical** (≥ 1.5 cm de diámetro), por lo general unilateral.

Criterios Asociados:

En la auscultación: ritmo de galope o sonidos cardíacos distantes, cambios electrocardiográficos (arritmias, ondas q anormales, PR prolongado o intervalo QT, ocasionalmente bajo voltaje o cambios en la onda ST-T) Anormalidades radiológicas: tórax (cardiomegalia). Cambios ecocardiográficos (derrame pericárdico, aneurismas coronarios y disminución de la contractilidad) insuficiencia mitral o aórtica, raramente aneurismas de arterias periféricas (axilares, ilíacas, renales), angina de pecho o infarto agudo de miocardio.

Gastrointestinales: vómitos, diarrea, dolor abdominal, hidrops vesicular, íleo paralítico, ictericia leve y leve aumento de las transaminasas.

Hematológicos: ESD elevada, leucocitosis con desviación a la izquierda, PCR elevada.

Orina: Pluria estéril de origen uretral, ocasionalmente proteinuria.

Dermatológicos: erupción perineal y descamación en fase subaguda. Líneas transversales en las uñas (Líneas de Beau).

Respiratorios: Tos, rinorrea, infiltrado pulmonar.

Articulares: artritis, artralgias.

Neurológicos: pleocitosis mononuclear en LCR, notable irritabilidad, raramente parálisis facial.

* Pacientes con fiebre y menos de 4 criterios principales: en estos casos se puede diagnosticar Enfermedad de Kawasaki cuando se detecta enfermedad de las coronarias por ecocardiografía bidimensional o angiografía coronaria.

Se deben excluir otros diagnósticos.

El médico debe conocer que algunos niños con la enfermedad que no tienen todos los criterios completos han desarrollado aneurismas de las arterias coronarias.

*Muchos expertos creen que en presencia de características clásicas, el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki puede hacerse por observadores experimentados antes del 5^o día de fiebre.

Fuente: Newburger et al. Circulation. 2004; 110(17):2747-71. McCrindle B. Rowley A. Newburger J. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. Circulation 2017; 135 (17): e927- e999.

Formas de Presentación Enfermedad de Kawasaki

Enfermedad de Kawasaki Típica*

- Fiebre de más de 5 días +
≥ de 4 criterios principales con o sin compromiso cardiovascular.
Sin otras enfermedades

Enfermedad de Kawasaki Incompleta *

- Fiebre de más de 5 días con:
< de 4 criterios principales + criterios asociados
Con o sin compromiso cardiovascular.
Sin otras enfermedades

Enfermedad de Kawasaki Atípica *

- Síndrome febril prolongado
Manifestaciones infrecuentes (SUH, ictericia obstructiva, abdomen agudo, trombocitopenia)
Siempre hay compromiso coronario.

Síndrome de Shock por Kawasaki **

Todo paciente que presente: Requerimiento de expansión de volumen, infusión de agentes vasoactivos o la transferencia a un entorno de cuidados intensivos: hipotensión sistólica por edad (lactantes de 0 a 28 días de edad, <60 mmHg; lactantes de 1 a 12 meses de edad, <70 mmHg; niños de 1 a 10 años de edad, <70 + [2 × edad] mmHg; jóvenes > 10 años de edad, ≤90 mmHg, una disminución de la presión arterial sistólica desde el inicio ≥20%, o signos clínicos de mala perfusión (taquicardia, tiempo de llenado capilar prolongado, extremidades frías, pulsos disminuidos, oliguria o cambios en el estado mental que no se deben a otras condiciones como fiebre o temperatura ambiente) independientemente de la presión arterial medida.

* Fuente: Vainstein E, Baleani S. Modificado de Newburger et al. Circulation. 2004;110(17):2747-71. ** Fuente: Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. Pediatrics 2009;123:e783-e789.

ANEXO II

COMPROMISO CARDIOVASCULAR

El compromiso cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad relacionada a Síndrome Inflamatorio Multisistémico Post-COVID (SIM-C) (al igual que lo es para la Enfermedad de Kawasaki (EK) y Síndrome de Shock por Kawasaki (SSEK), tanto en la fase aguda como a largo plazo pudiendo generar secuelas irreversibles. Su reconocimiento e intervención inmediata son esenciales.

Se expresa como disfunción miocárdica, valvulitis, pericarditis y/o alteración de las arterias coronarias, dando lugar a una pancarditis.

La miocarditis es independiente del compromiso coronario. Se manifiesta como disfunción del Ventrículo Izquierdo (VI) aguda, que es generalmente transitoria, con rápida mejoría con el tratamiento antiinflamatorio. Puede ser silente o con manifestaciones clínicas (insuficiencia cardíaca y/o bajo gasto), hay movilización de marcadores de compromiso miocárdica (troponina I y/o CPK MB y ProBNP).

La disfunción valvular se manifiesta como insuficiencia mitral y/o aórtica de grado variable y también están asociados a la actividad inflamatoria.

La pericarditis suele manifestarse como derrame pericárdico de grado leve a moderado.

La alteración de las arterias coronarias se manifiesta como dilatación y/o aneurismas coronarios. La coexistencia de anomalías plaquetarias y de coagulación (fibrinógeno y dímero D) predispone a la formación de trombos.

EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA

El diagnóstico de la afectación cardiológica se lleva a cabo mediante la valoración clínica, por ECG, ecocardiograma Doppler color transtorácico (ETT) y pruebas de laboratorio en la que se observa elevación de los marcadores de injuria miocárdica.

- **Manifestaciones clínicas más frecuentes:**

En la fase aguda la taquicardia y el precordio hiperdinámico son habituales. La auscultación de soplos es acorde al compromiso valvular. Puede auscultarse ritmo de galope por taquicardia sinusal o por disfunción del ventrículo izquierdo. Hay que pesquisar la presencia de hipotensión arterial o riesgo de shock evaluando pulsos y relleno capilar. Su presencia se asocia a un mayor riesgo de anomalías de las arterias coronarias, insuficiencia mitral y disfunción miocárdica (por miocarditis o isquemia).

ELECTROCARDIOGRAMA

Realizar un ECG inicial a todos los pacientes con sospecha de SIM-C (al igual que para EK).

Cambios electrocardiográficos que podrían detectarse en la evolución:

Observaciones más frecuentes, probablemente secundarias a miopericarditis y/o trastornos metabólicos relacionados con estado inflamatorio

*Taquicardia sinusal (no siempre relacionada a fiebre y/o anemia)

*Bradicardia sinusal, Ritmo nodal

*Alteraciones inespecíficas de la onda T, QTc prolongado, complejos QRS con bajo voltaje

*Trastornos de conducción AV: Bloqueo AV de 1°, 2° o 3° grado

*Bloqueos intraventriculares adquiridos: bloqueo de rama derecha o rama izquierda

Observaciones menos frecuentes, probablemente secundarios a daño miocárdico por compromiso coronario o severos trastornos metabólicos

*Fase aguda (isquemia): Supradesnivel del ST >2mm en más de una derivación cercanas al daño miocárdico

*En evolución (Necrosis): Si la causa del daño miocárdico persiste, en tiempo variable pero estimado en varias horas, se observarán ondas Q patológicas en las mismas derivaciones que inicialmente

presentaron supradesnivel del ST. Recordar que las ondas Q son comunes en el ECG en niños. Por este motivo se sugiere considerar como hallazgo significativo Q con duración > a 0.40 mseg y amplitud > a 0.4 mV

*Más tardíamente: normalización del ST e inversión de la onda T

*Estas lesiones pueden generar arritmias supraventriculares o ventriculares, con distintos grados de severidad.

Es importante recordar que todos los hallazgos del ECG, sean tenidos en cuenta de acuerdo al ECG inicial, a la evolución clínica del paciente y a patologías cardiológicas preexistentes

ECOCARDIOGRAMA DOPPLER COLOR TRANSTORÁCICO

Realizar en todos los pacientes con sospecha de EK o de SIM-C al inicio del cuadro y al finalizar el tratamiento. Según hallazgos iniciales y evolución del paciente se realizarán ecocardiogramas de control intermedios

Hallazgos ecocardiográficos posibles:

- Disfunción miocárdica: Evaluar la función miocárdica a través de los parámetros habituales: diámetros cavitarios, fracción de acortamiento, fracción de eyección, excursión del anillo mitral, excursión del anillo tricuspídeo y en caso de ser posible realizar Doppler tisular prestando especial atención a la onda s' que se ve afectada precozmente siendo su valor menor que el esperado para la edad del paciente. Evaluar la función diastólica a través del flujo transmitral.
- Valvulitis: evaluar la presencia de insuficiencias valvulares no triviales, leves a moderadas con válvulas de aspecto normal (no displásicas ni engrosadas) prestar especial atención a válvula mitral y aórtica.
- Pericarditis: evaluar presencia de derrame pericárdico que suele ser leve.
- Alteraciones coronarias: evaluar refringencia de arterias coronarias como signo de inflamación, medir el diámetro interno de las mismas y si presentan dilatación utilizando el z score de Boston (utilizado como referencia a nivel mundial) que se encuentra en forma gratuita en <http://parameterz.blogspot.com/>. La dilatación puede ser uniforme o presentar aneurismas. Si presentara aneurismas se debe descartar la presencia de trombos en ellos.

ANEXO III

A. Laboratorio Inmunología

- **Dosaje de Inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM:** permite valorar la inmunidad humoral cuantitativa.

Tipo de muestra:

- Sangre Entera: 2 ml de sangre en tubo seco

Enviar a Inmunología: lunes o jueves de 8.30 a 10.30 h.

Fuera de esos días y horarios:

- Suero: freezar a -20 °C hasta la realización del análisis. Si la muestra se toma 24 h antes del ingreso refrigerar.

- **Poblaciones Linfocitarias:** Este estudio aportará datos del nº absoluto de linfocitos CD4, los cuales según valores para cada edad permitirá evaluar la necesidad de iniciar profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima-sulfametoxazol trisemanal VO. *

Además aportará el nº absoluto de linfocitos CD8, que en caso de encontrarse éstos disminuidos para la edad, en estudios internacionales previos demostraron ser en un parámetro de gravedad.

Tipo de muestra: Sangre en tubo con EDTA (tapa violeta el utilizado para hemograma) dentro de las 72 h de ingresado el paciente, lunes o jueves de 8.30 a 10.30 h. (fuera de esos días y horarios hablar con Inmunología para el ingreso de la muestra).

Realizar hemograma el mismo día para cuantificar el número absoluto de linfocitos.

B. Mecanismos de acción de la gammaglobulina

Tratamiento con gammaglobulina EV a 2 gr/kg con función inmunomoduladora

Mecanismos de acción

- Bloqueo receptor Fc del sistema fagocítico
- Neutralización citoquinas (IL-2, IL-1 β , TNF-alfa, etc)
- Modulación producción de citoquinas
- Neutralización super-antígenos
- Neutralización auto-anticuerpos (idiotipo/antiidiotipo)
- Aumento catabolismo auto-anticuerpos
- Saturación receptores Fc neonatales
- Modificación actividad sistema complemento
- Modulación células dendríticas (presentadoras de antígenos)
- Regulación producción anticuerpos (Linfocito B)
- Modulación de las funciones de Linfocitos T, Th1, Th17, LT reguladores
- \uparrow afinidad de unión de los glucocorticoides a su receptor

C. Administración de la GGEV

Administración de 12 a 24 h

* 30 minutos previos a la infusión

Premedicación con difenhidramina 1 mg/kg VO o EV (dosis máxima 50 mg)

*El paciente debe estar hidratado

*Velocidad de infusión GGEV al 5 %

Primeros 30 minutos	0,01 ml/kg/minuto	Peso x 0,6 ml/h
Del minuto 30 al 60	0,02 ml/kg/minuto	Peso x 1,2 ml/h
Del minuto 60 hasta finalizar	0,04- 0,08 ml/kg/minuto	Peso x 2,4 ml/h
	Máximo 120 ml/hora	

Tener en cuenta que si se utiliza GGEV al 10% (en caso que no haya disponible GGEV a menor concentración), que se debe administrar a la mitad de la velocidad de infusión (máximo 60 ml/hora)

La gammaglobulina se debe infundir en vía separada; luego de finalizada la infusión lavar la vía con solución fisiológica, no tiene interacción con otros fármacos.

D. Efectos adversos de la GGEV

10% de las infusiones

20-40% pacientes

Leves	más frecuentes < 30 minutos cefalea, náuseas, fiebre, escalofríos, mialgia, ansiedad, rubor, rash, dolor abdominal	Hidratación Disminuir velocidad infusión Antitérmicos, antihistamínicos Deberían desaparecer al finalizar infusión
Moderados Notificar ANMAT	broncoespasmo, vómitos, hipertensión, taquicardia, dolor torácico, urticaria, o leves que no responden con ↓ velocidad infusión	Suspender infusión 30' Agregar corticoides

Severos

-Anafilaxia: inmediata

-Reacciones anafilactoideas: inmediata o durante la infusión

-Trombosis/embolismo: más frecuentes en paciente con enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes, dislipidemia, presencia de catéteres. Se vincula a las altas dosis, viscosidad y osmolaridad de la gammaglobulina, Tener en cuenta la hidratación y evaluar necesidad de antiagregar al paciente (ver punto 4.2 Uso de aspirina). Utilizar la gammaglobulina de la menor concentración disponible (se sugiere al 5%) y en infusión lenta. Las trombosis arteriales vinculadas al pasaje de gammaglobulina, se observan dentro de las 12 h de la infusión y las trombosis venosas después de las 24 h de la infusión.

-Compromiso renal: es más tardío, la insuficiencia renal aguda se presenta entre los 3 a 7 días, en pacientes con antecedente de compromiso renal previo, en la mayoría de los casos relacionado al uso de sucrosa como estabilizante y puede observarse con el uso de maltosa.

-Meningitis aséptica: vinculada a las altas dosis de gammaglobulina

-Neutropenia: entre los 2 a 4 días

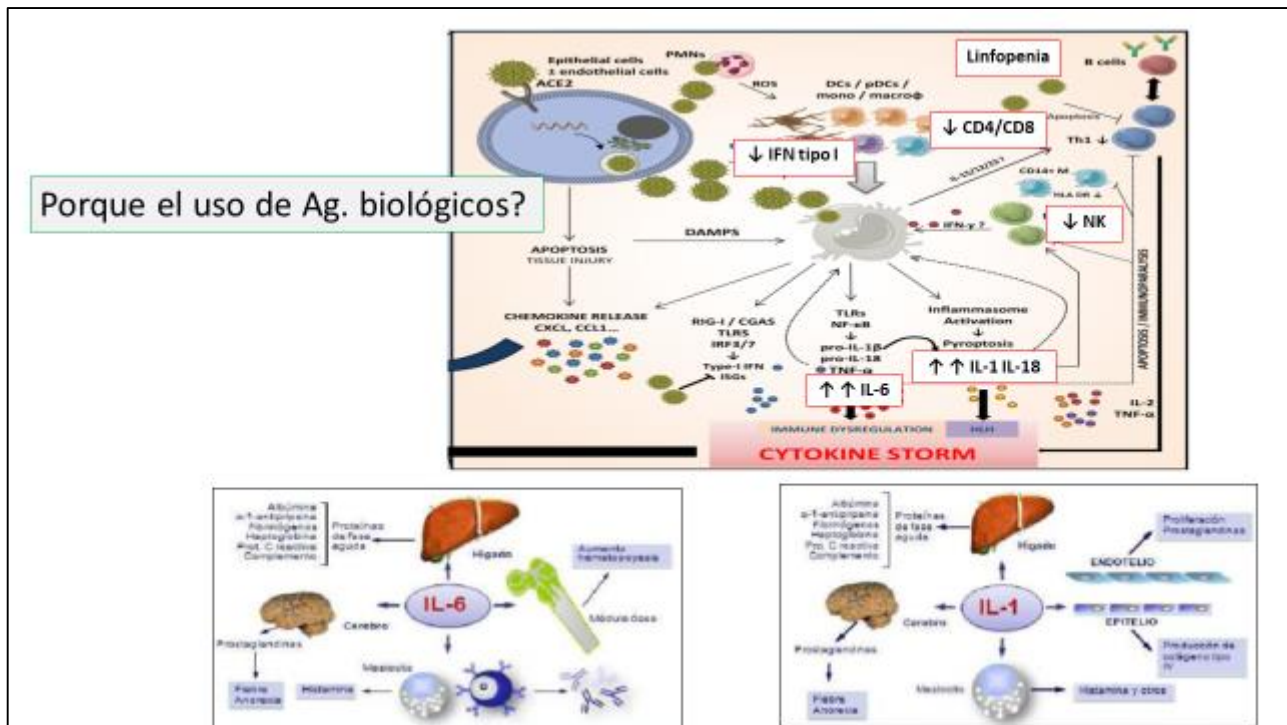
-Anemia hemolítica: entre el 1° a los 10 días

-Insuficiencia cardíaca: volumen, aporte de sodio, osmolaridad

ANEXO IV

Reumatología

Manejo de la inflamación y Síndrome de activación macrofágica (agentes biológicos)



En el SIM-C con fenotipo de hiperinflamación o de SAM, las citoquinas principalmente involucradas son la Interleucina 6 e Interleucina 1, “blancos terapéuticos” principales de los agentes biológicos utilizados en esta complicación.

TOCILIZUMAB

Requiere Consentimiento informado para padres

- Limitada experiencia en el uso de TCZ en SIM-C (Cimaz 2020 Ramanam 2020)
- Considerando la gravedad del cuadro, se recomienda uso individualizado (Manejo del Reumatólogo)

Indicación:

- Pacientes refractarios a Gammaglobulina y esteroides ev.
- Graves en UCI con evolución tórpida, persistencia de la fiebre, con compromiso hemodinámico y/o respiratorio
- Parámetros de hiperinflamación
- Igual conducta para pacientes sin ARM pero con riesgo elevado de enf. Severa

Dosis: (No hay datos en < 2 años)

- <30 kg: 12 mg/kg/IV (diluir hasta 50 ml con SF y administrar en 1 hora)
- ≥30 kg: 8 mg/kg/IV (diluir hasta 100 ml con SF y administrar en 1 hora)
- Dosis máxima: 800 mg
- Única dosis (se puede valorar una segunda infusión a las 12 horas de la primera infusión)

Children's Hospital of the King's Daughters. CHKD Treatment Guideline for COVID-19 in Children. Parsons S. 2020

TOCILIZUMAB

(Requiere Consentimiento informado para padres)

Precauciones de uso

No se recomienda su uso en pacientes con:

- Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normal
- Neutrófilos < 500 células/mm³
- Plaquetas < 50.000 células/mm³
- Sepsis otros patógenos no SARS-CoV-2
- Infección cutánea en curso (ej: piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico)

Eventos adversos

Reacción a la infusión, riesgo de infecciones, neutropenia y/o trombocitopenia, elevación de transaminasas y (*datos en clinical trials bajo uso prolongado*)

- **Su utilización requiere Pre-medicación**

Children's Hospital of the King's Daughters. CHKD Treatment Guideline for COVID-19 in Children. Parsons S. 2020

ANAKINRA

(Requiere Consentimiento informado para padres)

- Anakinra puede considerarse como **primera elección antes que TCZ** para tratar SIM-C refractario a GGEV y corticoides, o en pacientes con contraindicaciones para éstos; demostró ser **seguro en infecciones severas y en infecciones severa con SIM-C** (vida media corta 4 – 6 hs) (Manejo del Reumatólogo)
- Se sugiere utilizar antes de la ARM
- Se necesita monitorear función hepática
- Dosis Pediátrica: 4 mg/kg/día sc/ev. 1 ó 2 dosis hasta 10mg/k/día
Continuar durante 5-7 días (hasta 10 días)
(Hay datos de su uso en menores de 1 año en enf. Auto-inflamatorias)
- Anakinra esta lista para usar en jeringa prellenada de 100 mg/0,67ml

Children's Hospital of the King's Daughters. CHKD Treatment Guideline for COVID-19 in Children. Parsons S. 2020

ANAKINRA

Mecanismo de acción

- Anakinra neutraliza la actividad biológica de IL-1alfa e IL-1beta inhibiendo competitivamente su unión al receptor tipo I de la interleucina-1 (IL-1RI).
- Reduce los niveles de otras citoquinas pro-inflamatorias (incluidas IL-6 e IL-18) y RFA como PCR y ferritina. (por eso se usa en síndromes auto inflamatorios, pacientes con SAM y artritis sistémica).
- Existen reportes de casos y series con respuesta favorable a Anakinra en adultos con SAM, que incluyen supervivencia en sepsis y reversión de tormenta de citocinas luego de falla con TCZ

Efectos adversos:

- Reacción en el lugar de la inyección, anafilaxia
 - Neutropenia y trombocitopenia, elevación de transaminasas (en tratamientos prolongados)
- Anakinra no está aprobado ni se fabrica en la Argentina (solo está aprobado para uso subcutáneo en EE.UU. y países europeos) (Hemos tenido experiencia *off label* en SAM 2rio a artritis sistémica)

Children's Hospital of the King's Daughters. CHKD Treatment Guideline for COVID-19 in Children. Parsons S. 2020
ASHP. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments, update 2/7/2020

ANEXO V

Hematología Aspectos Hematológicos en Infección COVID-19

Las anomalías hematológicas (leucopenia, linfopenia y trombocitopenia) estarán en relación con el incremento sistémico de mediadores inflamatorios y citoquinas.

1. CITOPENIAS DURANTE LA INFECCION POR COVID-19:

1.1 Linfopenia:

Datos bibliográficos recientes en pacientes adultos con COVID-19, refieren que hay asociación entre linfopenia y necesidad de cuidados en Unidad de cuidados intensivos (UCI), y entre linfopenia y el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

El aumento del riesgo de este síndrome durante el curso de la enfermedad se asoció significativamente con un aumento de neutrófilos ($p < 0,001$) y disminución linfocitos ($p < 0,001$). Durante la hospitalización, los no sobrevivientes demostraron un deterioro más significativo de la linfopenia en comparación con los que sobrevivieron ($p < 0,05$). A diferencia de los no supervivientes, los supervivientes demostraron un nadir de linfocitos contados el día 7 desde inicio de los síntomas y una restauración subsiguiente. La evaluación de la dinámica del recuento de linfocitos puede predecir el resultado del paciente.

1.1 Índice neutrófilo/linfocito (INL)

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico. **Un aumento en el INL, con valores ≥ 3** , predice enfermedad grave por COVID-19. En un estudio llevado a cabo en pacientes adultos en el HIBA la sensibilidad del INL para predecir gravedad fue del 81% y la especificidad del 67%, siendo el valor predictivo negativo (VPN) del 95% y el valor predictivo positivo (VPP) 32%.

1.2 Plaquetas:

La tormenta de citoquinas por SIM-C se asocia con trombocitosis, siendo la relación plaquetas/linfocitos en el momento en que surge el pico de plaquetas, un factor pronóstico independiente para la hospitalización prolongada. Una alta proporción plaqueta/linfocito indica una tormenta de citoquinas más pronunciada. La trombocitopenia se asocia significativamente con la gravedad del COVID-19, aunque con una heterogeneidad muy alta entre estudios. Se observó una disminución más considerable en el recuento de plaquetas, especialmente en los no sobrevivientes. (Tabla 1).

Tabla 1: alteraciones hematológicas como factor de riesgo:

MANIFESTACION	FACTOR DE RIESGO
Linfopenia	Mayor riesgo de necesitar UCI Mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
Linfopenia (<20%) día 10 – 12	Pronóstico adverso
Linfopenia (<5%) día 17-19	Pronóstico adverso
Índice neutrófilo/linfocito	Un aumento en el INL, con valores ≥ 3 , predice enfermedad grave por COVID-19.
Trombocitosis y linfocitosis	Una alta proporción plaqueta/linfocito indica una tormenta de citoquinas más pronunciada.
Plaquetopenia	Se asocia significativamente con la gravedad del COVID-19

1.3 Citopenias inmunes:

Se publicaron reportes de casos en pacientes adultos con anemia hemolítica autoinmune y PTI asociados a Covid.

1.4 Marcadores de inflamación:

Los niveles de **proteína C reactiva** (PCR), **velocidad de sedimentación** de eritrocitos (ESR) y **ferritina** (FER) en la mayoría de los pacientes COVID-19 aumentan en diferentes grados. En los pacientes graves y críticamente enfermos, el aumento de estos parámetros es más significativo que en los pacientes habituales, con diferencias estadísticas ($P < 0,01$, $P < 0,01$ y $P < 0,05$, respectivamente).

Con frecuencia, los pacientes críticos desarrollan un síndrome de hipercitoquinemia con activación del sistema monocito macrófago que puede conducir a una Linfocitosis hemofagocítica secundaria severa (síndrome de activación macrofágica).

Los parámetros hematológicos descritos corresponden a la etapa aguda de la infección, pero en los escasos reportes de casos de SIM-C en niños, se observan las mismas alteraciones hematológicas. Las mismas solo sugieren gravedad del paciente, sin indicación per se de conducta terapéutica.

1.6 Laboratorios hematológicos a realizar en el paciente internado

- Hemograma completo al ingreso y diario, o de acuerdo con recuento de GB, plaquetas y Hb. Realizar índice neutrófilo/linfocito.
- Dosaje de Ferritina, ERS y PCR al ingreso y diario o de acuerdo con la clínica del paciente y la curva de estos parámetros.

Los resultados de laboratorio en la evaluación inicial al ingreso serán analizados en conjunto con el Servicio de Hematología ya que deben personalizarse para cada paciente.

2. ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA INDUCIDAS POR COVID-19

INTRODUCCION

La enfermedad respiratoria aguda causada por SARS-CoV-2- está asociada frecuentemente con alteración de parámetros de coagulación, hipercoagulabilidad y coagulación intravascular diseminada (CID) ó coagulación intravascular inducida por sepsis (CIS).

Estudios realizados en adultos, demuestran que los pacientes con enfermedad severa por COVID-19 presentaron niveles de Dímero-D (DD) más elevado que aquellos no severos (60% vs 43%).

Por otro lado, el nivel de DD y el TP a la admisión, han demostrado ser marcadores de mal pronóstico con una media de DD 2.4 mg/l vs 0.5 mg/l y TP 10 seg vs 12.2 seg, en pacientes que requirieron cuidados intensivos vs aquellos que tuvieron un curso más favorable de la enfermedad respectivamente.

Tang y colaboradores han observado, en pacientes adultos, niveles más elevados de DD, PDF y Fibrinógeno así como prolongación del APTT y TP en pacientes no sobrevivientes de enfermedad por COVID-19 vs sobrevivientes ($P < 0.05$ en todos los parámetros). El desarrollo de CID en el día 4 de la enfermedad estuvo presente en el 71.4% de los no sobrevivientes vs el 0.6 % de los sobrevivientes.

Estos datos, si bien son preliminares, establecen la importancia del monitoreo regular de los parámetros de laboratorio de la hemostasia en este grupo de pacientes. Si bien en adultos el dímero D es un marcador tanto de mala evolución como de riesgo de eventos tromboembólicos, en niños con infección por SARS Cov2 no hay evidencia sobre su rol como marcador de gravedad, inflamación o riesgo trombótico.

Diferentes sociedades internacionales: American Society of Hematology, International Society of Thrombosis Haemostasis (ISTH), Anticoagulation Network y British Society of Hematology Haemostasis and Thrombosis Task Force, han publicado recomendaciones para la profilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes adultos, sin embargo, no hay guías referidas a la población pediátrica.

Tomando en cuenta los aportes de la literatura en adultos y las recomendaciones de profilaxis y tratamiento antitrombótico en niños publicadas en Mayo/2020 por el Children's Hospital Colorado, nuestra Unidad propone las siguientes pautas de evaluación, seguimiento y terapéutica de pacientes con enfermedad por COVID-19.

2.1 Laboratorio en pacientes con criterio clínico de internación:

Tabla 2: laboratorio al ingreso:

ESTUDIO	POSTERIORES DE ACUERDO A RESULTADOS
Hemograma	
Recuento de plaquetas	
Tiempo de protrombina	
APTT	
Tiempo de trombina	
Fibrinógeno	
Dinero D	

No hay en la actualidad valores de corte de DD en niños, que puedan guiar las decisiones clínicas ni terapéuticas, por lo cual ante valores alterados y/o el eventual deterioro clínico del paciente, consultar con Hematología. Estudios de seguimiento se realizarán de acuerdo a resultados previos y en forma consensuada con hematología

2.2 Estudios de Imágenes

El tipo de imagen debería considerarse en el marco de la situación epidemiológica de cada centro y del riesgo de exposición del personal de salud durante el traslado y la realización el estudio, privilegiando las imágenes que pueden realizarse bed-side y evitando aquellas que implique acceso al territorio vascular (Tabla 3)

Tabla 3: Es recomendable evitar:

ESTUDIO	CAUSA
El centello grama ventilación-perfusión	Deberá omitirse por el alto grado de aerosolización durante el procedimiento.
Imágenes de vigilancia	Omitirse en ausencia de signos o síntomas de eventos tromboembólicos (ETE).
Estudios de imágenes generales	En pacientes con hisopado positivo y alta sospecha clínica de TVP/TEP, los estudios de imágenes pueden omitirse, antes de iniciar el tratamiento anticoagulante

2.3 Valoración del riesgo de trombosis

No está claro si la enfermedad grave por COVID-19 confiere a la población pediátrica el mismo riesgo trombótico que a los adultos. Tampoco es uniforme la indicación de trombo profilaxis primaria en niños sin infección por COVID-19. La mayoría de los niños en cuidados intensivos que desarrollan una Enfermedad Tromboembólica (ETE) presentan más de un factor de riesgo (Tabla 4).

Tabla 4: Factores de riesgo al momento de internación para desarrollar un ETE:

FACTORES DE RIESGO
▪ Historia personal de ETE o trombofilia congénita o adquirida confirmada
▪ Familiar en 1º grado con antecedente de trombosis
▪ Presencia de CVC
▪ Edad puberal y adolescentes
▪ Enfermedad oncológica
▪ Drepanocitosis
▪ Miocardiopatía e hipertensión pulmonar 1º
▪ Terapia estrogénica

- Obesidad, sepsis, enfermedad autoinmune ó inflamatoria activa, trauma severo, post cirugía, deshidratación severa.

Indicaciones de Profilaxis y Tratamiento Antitrombótico descritos en la Guía.

Conducta post alta hospitalaria

En pacientes adultos que requieren cuidados intensivos, los ETE pueden ocurrir luego del alta hospitalaria, siendo las primeras 4 semanas las de mayor riesgo.

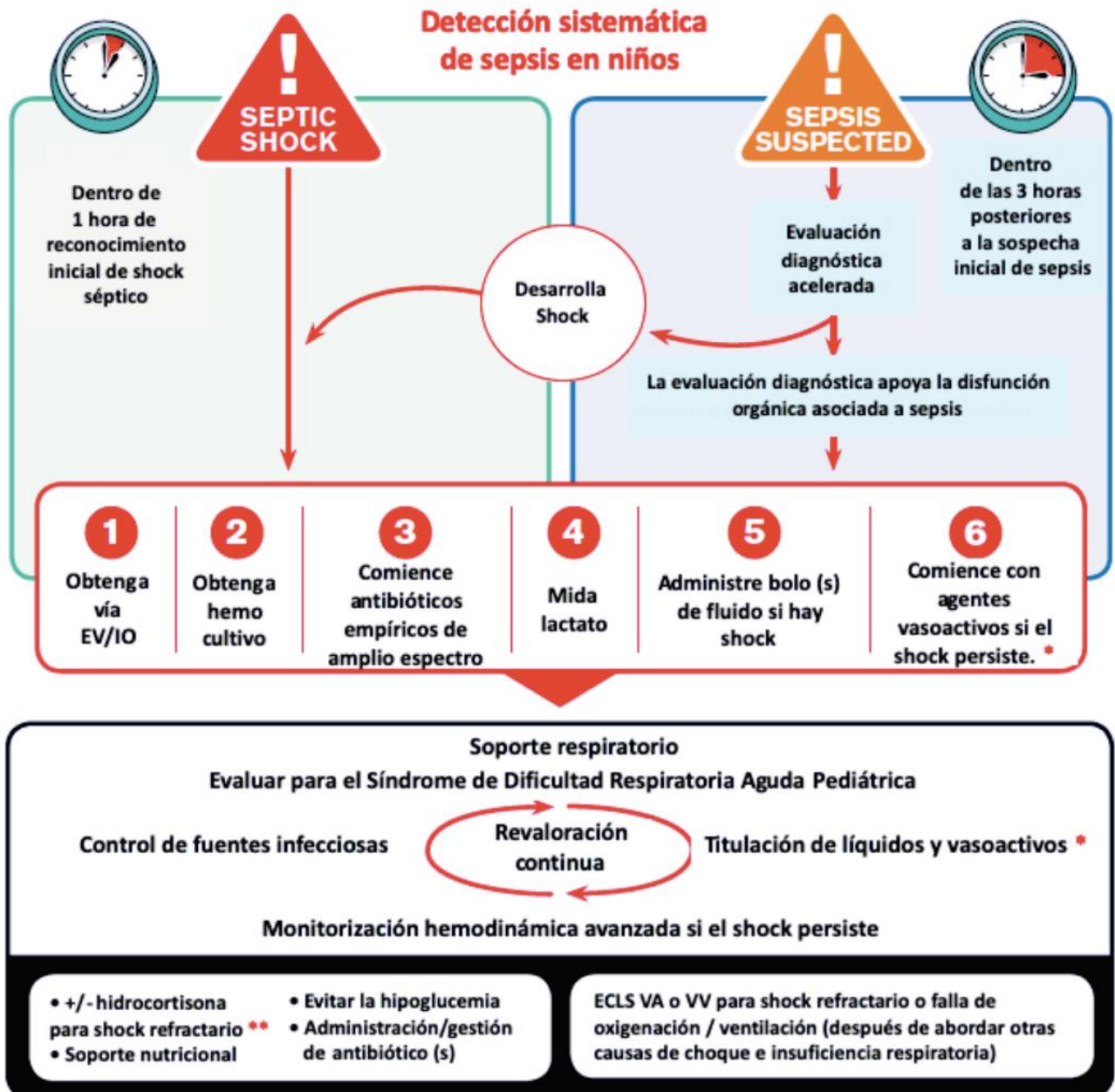
Ante la falta de pautas claras para la extensión de la profilaxis con HBPM en niños, sugerimos tomar conducta evaluando cada paciente y sus factores de riesgo en forma individual.

La experiencia en el manejo de pacientes pediátricos con infección grave por COVID-19 es escasa pero creciente. Basados en el conocimiento actual de las complicaciones tromboembólicas en adultos y los factores de riesgo en niños, presentamos un grupo de pautas preliminares, sabiendo que debemos estar atentos al dinamismo que esta pandemia nos impone.

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

El algoritmo a continuación, debe ser tenido en cuenta y llevado a cabo en el sitio primario en que el paciente se encuentre (Sala o UCIP) a fin de no demorar el tratamiento apropiado del paciente.

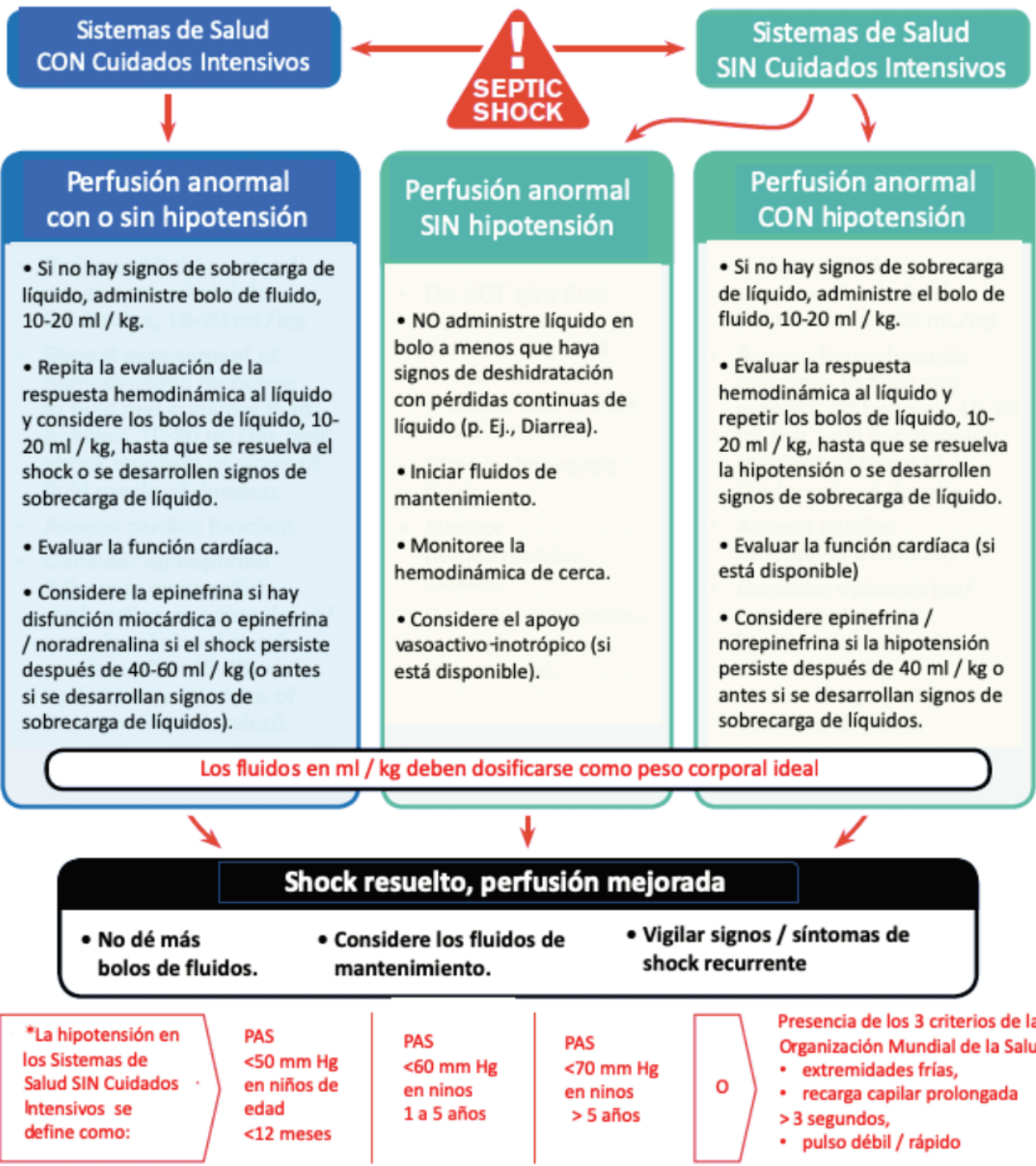
Algoritmo de Reanimación Inicial para Niños



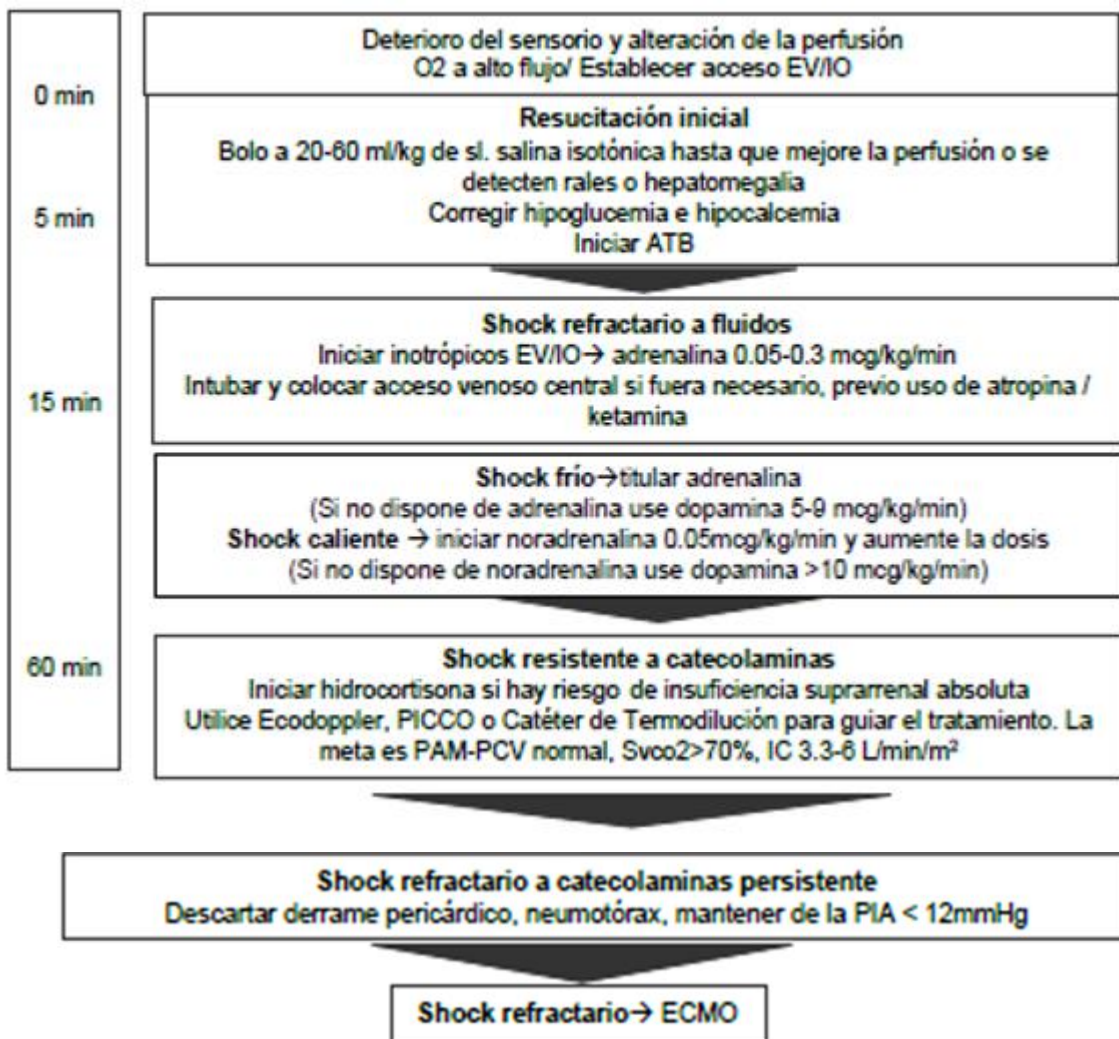
* Ver algoritmo fluido y vasoactivo. Nota: El bolo de fluido debe omitirse del paquete si a) hay sobrecarga de fluido o b) es un entorno de bajos recursos sin hipotensión. El fluido en ml / kg debe dosificarse como peso corporal ideal.

** La hidrocortisona puede producir beneficios o daños.

Algoritmo de manejo de fluidos y drogas vasoactivas/inotrópicos en Pediatría



ALGORITMO PARA EL SOPORTE DEL MANEJO HEMODINÁMICO DE LACTANTES Y NIÑOS
 American College of Critical Care Medicine



ANEXO VII

CIRUGIA

Evaluación del paciente con Fenotipo Fiebre + Componente Abdominal

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19 (SIM-C) puede presentar en su etapa prodrómica manifestaciones gastrointestinales que pueden simular una apendicitis aguda.

Típicamente el paciente que desarrolla un SIM-C presenta como primeras manifestaciones fiebre, conjuntivitis bilateral no supurativa, signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies), edema doloroso en miembros inferiores y síntomas gastrointestinales.

Los síntomas gastrointestinales son muy frecuentes, ocurren en forma temprana en el curso de la enfermedad y antes del comienzo del resto de los signos y síntomas y consisten en dolor abdominal agudo a predominio de fosa ilíaca derecha, a veces asociado a vómitos y diarrea.

Este dolor abdominal es atribuido a invasión directa de los ganglios linfáticos por el virus COVID-19, a hiperplasia folicular linfoide y a vasculitis.

Su localización en fosa iliaca derecha obedece a la mayor densidad de vasos y nódulos linfáticos en la región ileocecal y a la mayor abundancia de placas de Peyer en el íleon distal.

Dado que la apendicitis aguda presenta similares manifestaciones abdominales que el SIM-C, ambos cuadros pueden confundirse.

Los exámenes de laboratorio en fase temprana no permiten establecer un diagnóstico diferencial claro entre ambos procesos, siendo los estudios por imágenes (ecografía y tomografía axial computada -TAC) los que más pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.

Estudios por imágenes

Ecografía

Son signos muy sugestivos de apendicitis aguda:

- Dolor en zona ecográfica del apéndice
- Diámetro de la luz apendicular mayor de 6 mm
- Presencia de apendicolito

Son signos muy sugestivos de SIM-C

- Visualización de apéndice normal
- Engrosamiento de pared de íleon terminal y ciego
- Engrosamiento de la grasa mesentérica
- Adenomegalias
- Líquido libre en cavidad (53%)

También están descritas en pacientes con SIM-C alteraciones ecográficas de hígado, vesícula, bazo y riñones (8).

En esta época de pandemia por COVID-19 se propone el algoritmo diagnóstico y terapéutico descrito, en niños con cuadro de dolor abdominal en fosa ilíaca derecha, fiebre y vómitos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXO I – Clínica Pediátrica

- Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect.* 2020; 80:401-406.
- Zheng F, Liao C, Fan QH. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci.* 2020; 40 (2): 1-6.
- Dong Y, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* 2020; 145 (6) e20200702.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110:2747–2771.
- McCrindle B, Rowley A, Newburger J, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki Disease. *Circulation* 2017; 135: e1-e73.
- Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009; 123:e783–e789. Doi: 10.1542/peds.2008-1871.
- Gámez-González LB, Murata C, Muñoz-Ramírez M, et al. Clinical manifestations associated with Kawasaki disease shock syndrome in Mexican children. *Eur J Pediatr.* 2013; 172:337-342.
- Jones V, Mills M, Suarez D et al. Covid-19 and Kawasaki disease: Novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020; 10(6):537-540.
- 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* 2020, 395(10239): 1771–1778.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 395(10237): 1607–1608.
- OMS. Informe científico 15/5/2020. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332191/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-spa.pdf.
- CDC. Information for Pediatric Healthcare Providers. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html#anchor_1589580133375.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383:334-346.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020; 383:347-358.

ANEXO II – Compromiso Cardiovascular

- Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* 2020; 10:69. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13613-202-00690-8>
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Pediatric acute heart failure and SARS-CoV-2 infection. *Circulation* 2020; 142 (5):429-436.
- Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. *Pharmacol Res.* 2020; 159:104951. Doi:10.1016/j.phrs.2020.104951.

- Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, et al. Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series. *Radiology* 2020; published online June 9. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202288>
- Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(17): 1947-1961.
- Domico M, McCanta A, Hunt J, et al. High-grade heart block requiring transvenous pacing associated with multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *Heart Rhythm Case Rep* 2020 Aug 25. DOI: 10.1016/j.hrcr.2020.08.015
- Cuppari C, Ceravolo C, Ceravolo MD, et al. Covid 19 and cardiac involvement in childhood: state of art. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020; 34(4 Suppl. 2):121-125.
- 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* 2020; 369: m2094.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020; 383:347-358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 999–1006. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217960.
- Jones V, Mills M, Suarez D, et al. Covid-19 and Kawasaki disease: Novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020; 10(6):537-540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123
- 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; published online June 8. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
- 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* 2020, 395(10239): 1771–1778. Doi.org/10.1016/S0140-6736 (20)31103-X.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383:334-346.

ANEXO III – Inmunología

- Grupo de Trabajo de inmunología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Guías de manejo: medidas generales de prevención de infecciones y quimioprofilaxis en las inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109(3):267-273. DOI: 10.1590/S0325-00752011000300019
- Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020; 221:1762-1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150
- Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17:541-43. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3
- Asociación Española de Pediatría. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). Actualización de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/consenso-nacional-sobre-diagnostico-estabilizacion-y-tratamiento-sindrome-inflamatorio>.
- João C, Negi VS, Kazatchkine MD, et al. Passive Serum Therapy to Immunomodulation by IVIG: A Fascinating Journey of Antibodies. *J Immunol* 2018; 200(6):1957-63. DOI: 10.4049/jimmunol.1701271
- Condino Neto A, Tavares Costa-Carvalho B, Grumach A. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America (LASID). *Allergol Immunopathol* 2014; 42:245-260. DOI: 10.1016/j.aller.2012.09.006
- FDA. Immune Globulin Intravenous (IGIV) Indications. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/immune-globulin-intravenous-igiv-indications>.
- European Medicine Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) EMA/CHMP/BPWP 2018. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf

- Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N. et al. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? *Expert Rev Clin Immunol*. 2015; 11:1229-43. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1079485
- Späth PJ, Granata G, La Marra F. et al. On the dark side of therapies with immunoglobulin concentrates: the adverse events. *Front Immunol*. 2015; 6:11. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00011
- Guo Y, Tian X, Wang X. et al. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*. 2018 ; 9:1299. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01299

ANEXO IV – Reumatología

- Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi Process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; S:S2352-4642(20)30304-7. Published online September 18, 2020 Disponible en: www.thelancet.com/child-adolescent
- Hennon T, Penque MD, Abdul-Aziz R, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020; 57:101232. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2020.101232>
- Henderson L, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jul 23;10.1002/art.41454. DOI: 10.1002/art.41454.
- Enfermedad de Kawasaki: consenso interdisciplinario e intersociedades (guía práctica clínica) *Arch Argent Pediatr* 2016; 2016; 114(4):385-390.
- ASHP COVID-19 Resource center. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments, update 2020. Disponible en: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>
- Parsons S, Sass L. CHKD Treatment Guideline for COVID-19 in Children. Children's Hospital of the King's Daughters 2020. Disponible en: <https://www.chkd.org/uploadedFiles/Documents/COVID-19/CHKD%20COVID%2019%20treatment%20guideline.pdf>.
- Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar; 68(3):566-76. DOI: 10.1002/art.39332
- Berghezán A, Suárez Rodríguez MA. Tratamientos potenciales para COVID-19 (infección por SARS-CoV2) Sociedad Española de Infectología 2020. Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infeciosa/documentos-del-gpi>
- Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). Asociación Española de Pediatría 2020. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>.
- Protocolo Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños, niñas y adolescentes con SARS-CoV-2. Programa Nacional de Salud de la Infancia del Departamento de Ciclo Vital. Ministerio de Salud de Chile 2 de julio 2020
- Cofré F, Izquierdo G, Tapia L, et al. 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 2020. Disponible en: http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2020/Recomendaciones_Sindrome_Inflamatorio_Multisistemico_SARS-CoV-2.pdf
- Infectious Diseases Society of America. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. From IDSA website. Updated 2020 Jun 25. Accessed 2020 Jun 29. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

- World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. Updated 2020 May 27. From WHO website. Accessed 2020 Jul 1. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383:334-346. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021680>
- Basbus L, Lapidus M, Martingano I, et al. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de covid-19. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 3: 31-36.

ANEXO V – Hematología

- SATI. COVID-19: Parámetros Bioquímicos de Importancia. Capítulo Bioquímico 29 de marzo 2020. Versión 001. Disponible en: https://www.sati.org.ar/images/COVID-19-_Par%C3%A1metros_Bioqu%C3%ADmicos_.pdf
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020; 95(7):834-847. DOI:10.1002/ajh.25829.
- Loi M, Branchford B, Kim J, et al. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020; e28485. DOI: 10.1002/pbc.28485.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thomb Haemost*. 2020; 18:1023–1026.
- Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. DOI:10.1111/JTH.14860
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thomb Haemost*. 2020; 18:844–847.
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):1859-1865. DOI:10.1111/JTH.14929

ANEXO VI – Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

- 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. *Intensive Care Med*. 2020 Feb; 46(Suppl 1):10-67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6. PMID: 32030529; PMCID: PMC7095013.
- Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020; 57:101232. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2020.101232>
- 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*, 4(9), 669–677. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7)

- Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; S:S2352-4642(20)30304-7. Published online September 18, 2020 Disponible en: www.thelancet.com/child-adolescent
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK. et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45(6):1061-1093.

ANEXO VII – Cirugía

- WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- PCCS. PICS Statement regarding novel presentation of multi-system inflammatory disease Disponible en: <https://picsociety.uk/news/pics-statement-regarding-novel-presentation-of-multi-system-inflammatory-disease/>
- AEP. Información a las familias respecto al comunicado interno “Alerta sobre casos de shock pediátrico” difundido en redes sociales. Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/informacion-las-familias-respecto-al-comunicado-interno-alerta-sobre-casos-shock-pediatrico>
- Daskalakis D. 2020 Health Alert #13: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19. Disponible en: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
- CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- Ulloa-Gutiérrez R, Ivankovich-Escoto G, Yamazaki Nakashimada M. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico. *Rev Chil Infectol* 2020; 37 (3): 199-201.
- Hameed S, Elbaaly H, Reid C, et al. Spectrum of Imaging Findings on Chest Radiographs, US, CT, and MRI Images in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020202543>