

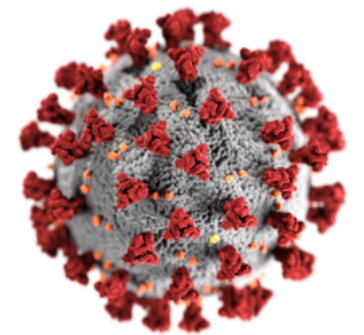


Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-19

Dr Rodolfo Villena

Pediatra Infectólogo HEGC - CLC

Profesor Asociado Fac Medicina U de Chile



Abril 2021

Conflictos de interés

- Presentaciones en jornadas de capacitación de vacunatorios
 - MSD
- Participación en Advisory Boards
 - Pfizer, Sanofi Pasteur, GSK
- Equipo de investigadores de VAC31518COV3001, Janssen

Agenda

- Covid-19 en niños
- SIM-C
- Conclusiones

Covid-19 en niños

Inmunología del Covid-19

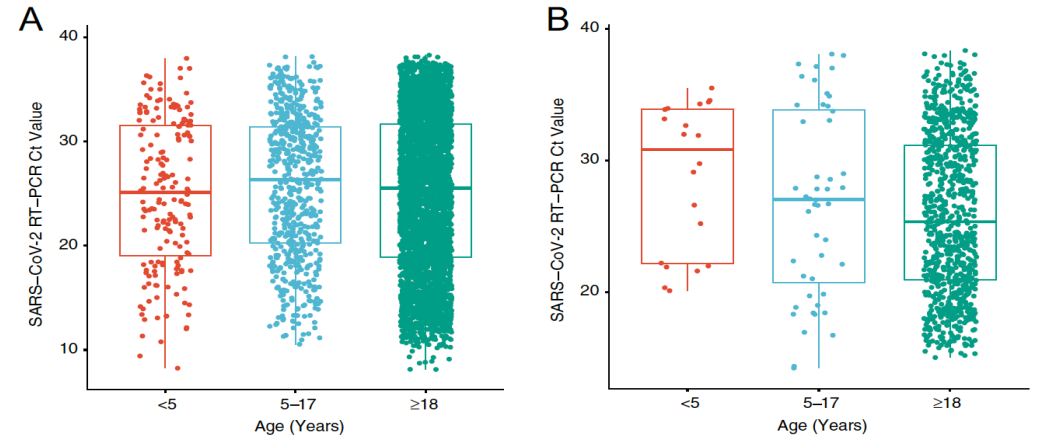
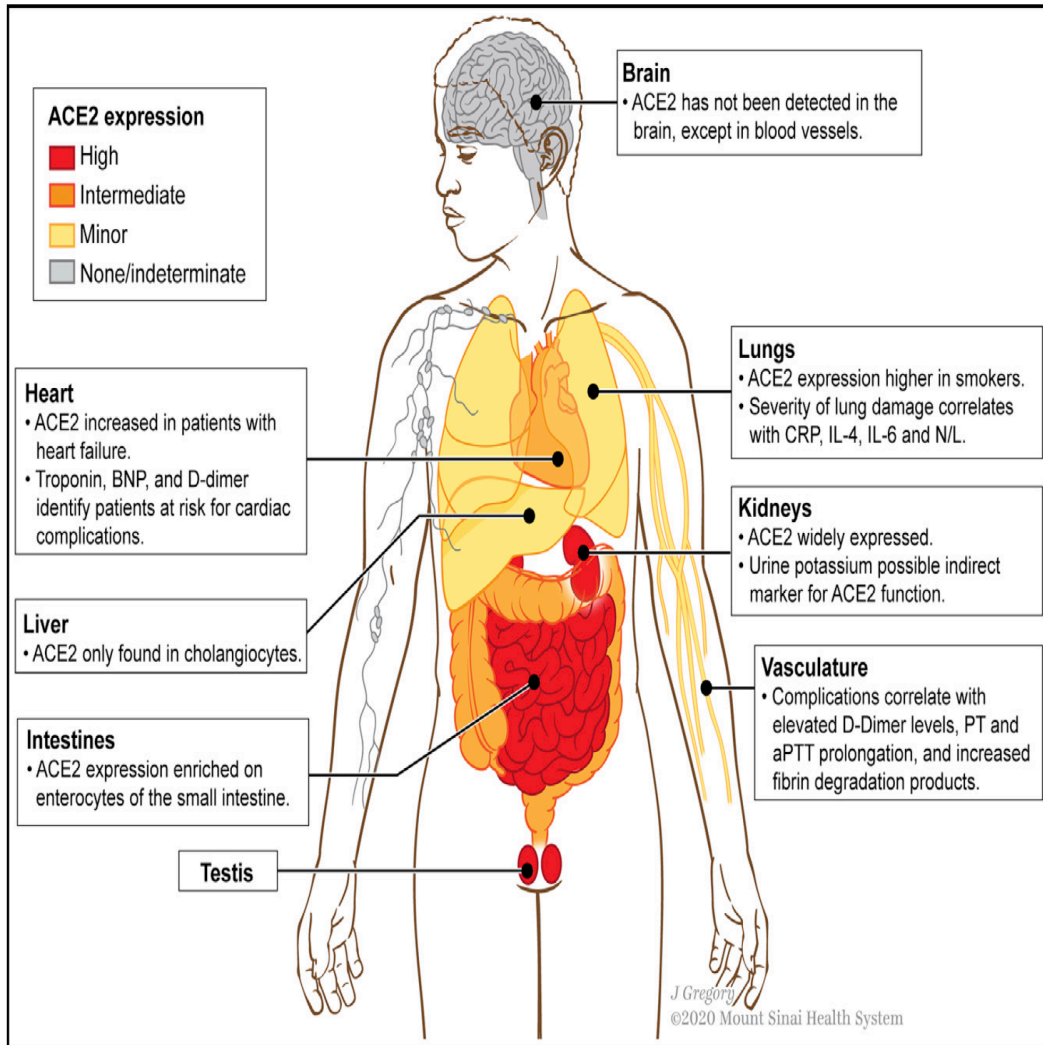
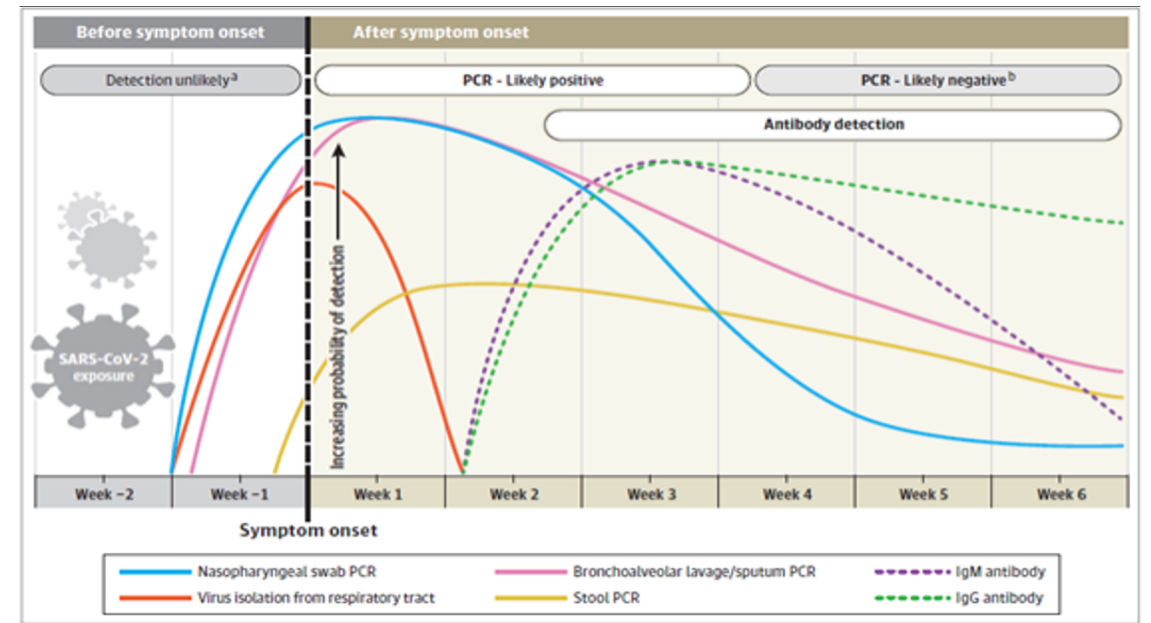


Figure 1. Age distributed nasopharyngeal SARS-CoV-2 viral nucleic acid content. SARS-CoV-2 viral nucleic acid detected by real-time RT-PCR in nasopharyngeal swabs from patients infected with SARS-CoV-2 as detected by (A) laboratory A (N=4619, ANOVA $p=0.18$) and (B) laboratory B (N=925, ANOVA $p=0.073$). Data are stratified by three age groups, ages <5; 5–17; 18 and older.



COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review

Ansel Hoang^a, Kevin Chorath^{a,†}, Axel Moreira^b, Mary Evans^a, Finn Burmeister-Morton^a, Fiona Burmeister^a, Rija Naqvi^a, Matthew Petershack^a, Alvaro Moreira^{a,*}

Patient characteristics, exposure status, and hospital stay.

	# Studies	# Patients	N (%)
Male gender	113	4640	2582 (55.6)
Mean age (years)	116	4517	8.9 ± 0.5
Exposure from family member	94	1360	1028 (75.6)
Travel to/lived-in high-risk area	84	962	689 (71.6)
NP/throat SARS-CoV-2 detection	89	787	681 (86.5)
Positive fecal viral shedding	31	321	67 (20.9)
Positive urine viral shedding	22	54	2 (3.7)
Length of hospital stay (days)	68	652	11.6 ± 0.3
Intensive care unit admission	88	3564	116 (3.3)

Continuous data presented as Mean ± SD. NP-nasopharyngeal.

	# Studies	# Patients	N (%)
Underlying conditions	20	655	233 (35.6)
Immunosuppression			71 (30.5)
Respiratory			49 (21.0)
Cardiovascular			32 (13.7)
Medically complex/congenital malformations			25 (10.7)
Not reported			17 (7.3)
Hematologic			8 (3.8)
Neurologic			8 (3.4)
Obesity			8 (3.4)
Prematurity			5 (3.4)
Endocrine/metabolic			5 (2.1)
Renal			4 (1.7)
Gastrointestinal			1 (0.5)

COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review

Ansel Hoang^a, Kevin Chorath^{a,†}, Axel Moreira^b, Mary Evans^a, Finn Burmeister-Morton^a,
Fiona Burmeister^a, Rija Naqvi^a, Matthew Petershach^a, Alvaro Moreira^{a,*}

Clinical symptoms and imaging

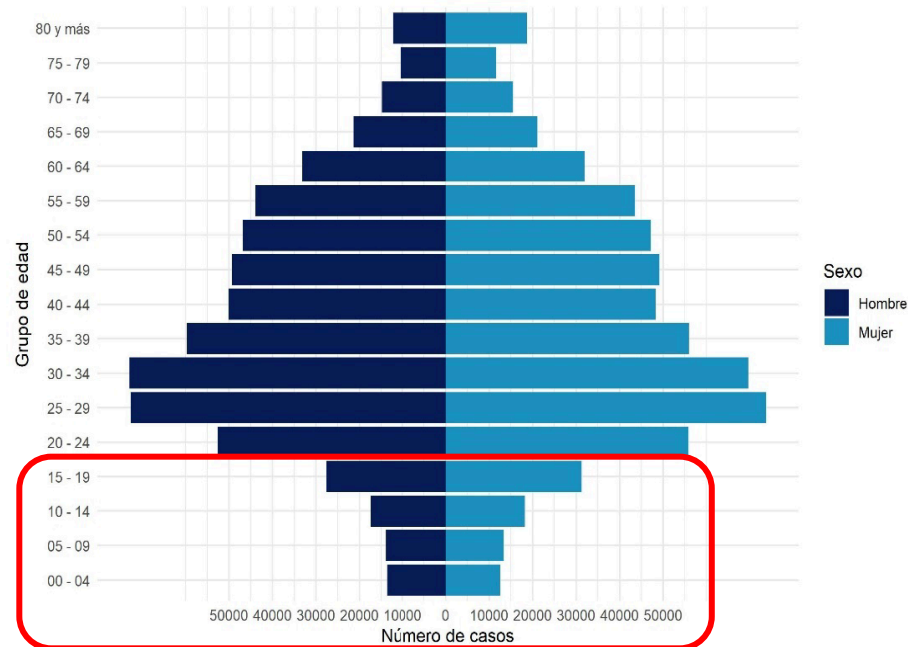
	# Studies	# Patients	N (%)
Clinical symptoms			
Asymptomatic	119	2367	456 (19.3)
Fever	119	2445	1446 (59.1)
Cough	119	2445	1367 (55.9)
Rhinorrhea, nasal congestion	119	2445	488 (20.0)
Myalgia, fatigue	119	2445	457 (18.7)
Sore throat	119	2445	446 (18.2)
Shortness of breath, dyspnea	119	2445	287 (11.7)
Abdominal pain, diarrhea	119	2445	159 (6.5)
Vomiting, nausea	119	2445	131 (5.4)
Headache, dizziness	119	2445	104 (4.3)
Pharyngeal erythema	119	2445	80 (3.3)
Decreased oral intake	119	2445	42 (1.7)
Rash	119	2445	6 (0.25)
Complications			
Death	131	7780	7 (0.09)
Mechanical ventilation	131	7780	42 (0.54)
Shock	131	7780	19 (0.24)
DIC	131	7780	9 (0.12)
Kidney failure	131	7780	9 (0.12)
Cardiac injury	131	7780	8 (0.10)
MIS-C	131	7780	11 (0.14)

Inflammatory markers

C-reactive protein (mg/L) (male normal range 0.6-7.9) (female normal range 0.5-10.0)	45	643	9.4 (0.5)
D-dimer (mg/L)* (adult normal range <0.4)	16	285	0.7 (0.1)
Procalcitonin (ng/mL) [†] (normal range ≤0.15 ng/mL)	29	259	0.25 (0.0)
Lactate dehydrogenase (U/L) (normal range 150-500)	25	404	276.6 (25.9)
Creatine kinase (U/L) (adult normal range 5-130)	25	193	197.9 (23.1)
Fibrinogen (mg/dL)* (normal range 220–440)	7	179	224.2 (1.3)
ESR (mm/h)* (normal range 0-20)	7	134	14.1 (3.4)
Interleukin-6 (pg/mL) (normal range ≤1.8)	9	92	26.1 (3.7)
Ferritin (ng/mL) (normal range 10-60)	3	22	51.6 (13.2)

Baja carga de enfermedad por Covid-19 en ≤ 18 años, Chile

Figura 10. Distribución del número de casos por COVID-19 notificados (confirmados y probables) según grupo de edad y sexo. Chile, al 08 de abril de 2021.

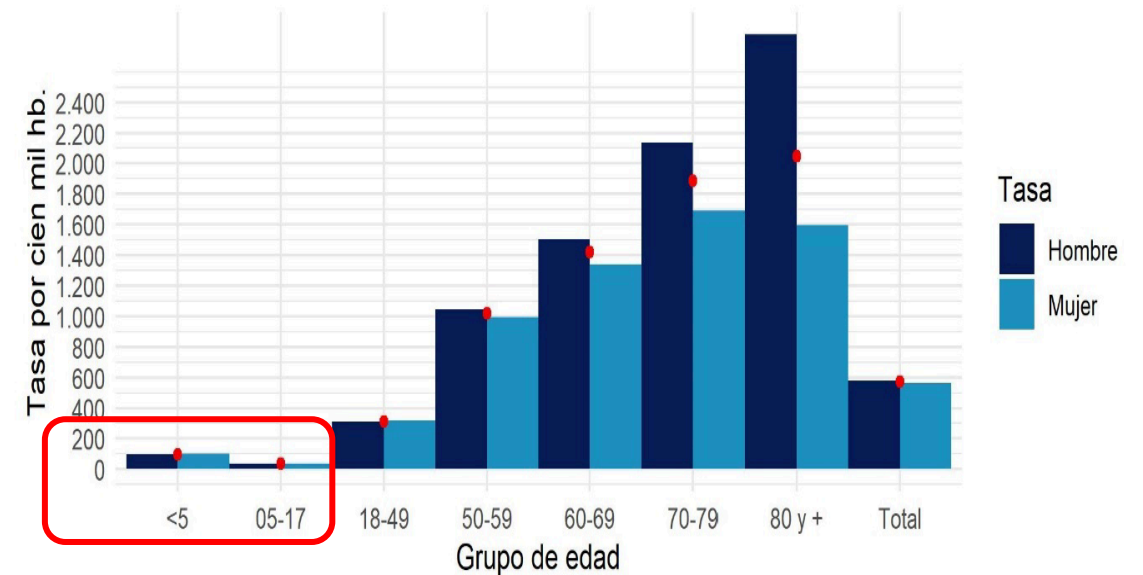


Datos provisionales al 08-04-2021

426 casos se excluyen del análisis por falta de información de sexo, edad y fecha de nacimiento
 La serie de datos corresponde al Producto 16 descargable desde <https://github.com/MinCienia/Datos-COVID19/tree/master/output/producto16>

Fuente: Sistema de notificación EPIVIGILA, Dpto. de Epidemiología, DIPLAS-MINSAL.

Figura 13. Tasas de casos por COVID-19 notificados (confirmados y probables) hospitalizados por grupo de edad y sexo. Chile, al 08 de abril de 2021.



Datos provisionales al 08-04-2021

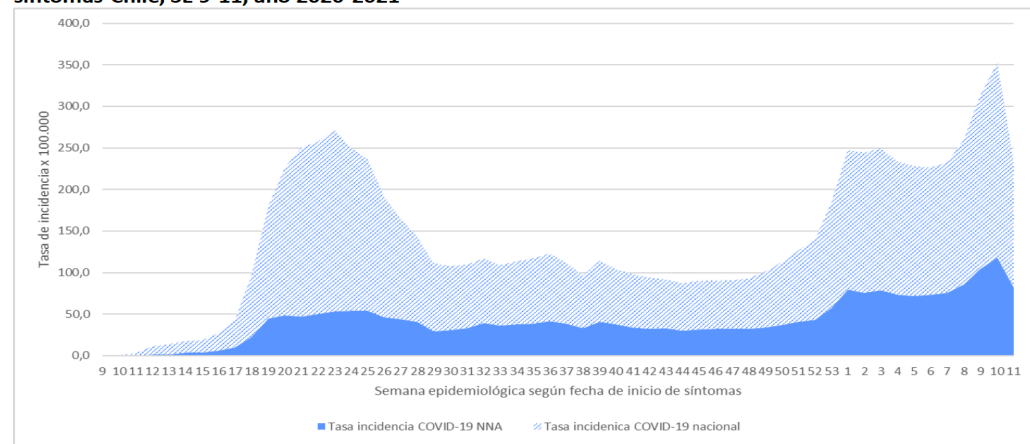
Círculos rojos indican las tasas totales por segmento.

Tasa de hospitalización por cien mil habitantes

Fuente: Sistema de notificación EPIVIGILA, Dpto. de Epidemiología, DIPLAS-MINSAL

COVID-19 en < 18 años, Chile, 2020-2021* ... 10% de los casos

Figura 3. Incidencia nacional de casos de COVID-19 en NNA y población general según fecha de inicio de síntomas-Chile, SE 9-11, año 2020-2021*



*Datos provisionales al 21 de marzo 2021.

Fuente: EPIVIGILA, Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile.

Figura 5. Incidencia nacional, distribución por grupo etario de casos COVID-19 en NNA (n=111.649) según semana epidemiológica-Chile, SE 9-11, año 2020-2021*

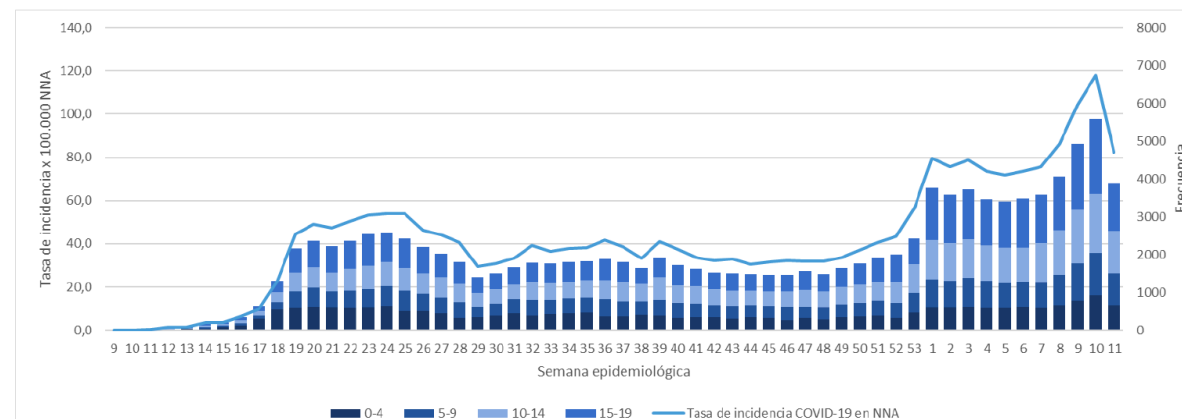


Tabla 3. Descripción de síntomas y comorbilidad casos COVID-19 en NNA-Chile al 21 de marzo, año 2021*

Característica	n	%
Síntomas (111.649)		
Cefalea	42887	38,4
Fiebre	37531	33,6
Tos	37245	33,4
Odinofagia	29211	26,2
Mialgia	28784	25,8
Pérdida del Olfato (Anosmia)	11346	10,2
Diarrea	10818	9,7
Pérdida del gusto (Ageusia)	8810	7,9
Dolor Abdominal	8072	7,2
Disnea o dificultad respiratoria	3386	3,0
Dolor torácico	2566	2,3
Postración	56	0,1
Otro	17916	16,0
Sin dato	24258	21,7

Casos totales: 1094033
 < 18 años: 111649
 Incidencia: 1440,5
 Edad: 11 años
 Hospitalización: 2.279 (2%)
 Fallecidos: 81 → letalidad: 0,07%.

Tabla 4. Descripción de casos fallecidos por COVID-19 en NNA-Chile al 21 de marzo 2021*

Característica	n	%
Sexo (81)		
Hombre	36	44,4
Mujer	45	55,6
Edad (81)		
Menor de 1 año	13	16,0
1 a 2 años	8	9,9
3 a 5 años	6	7,4
6 a 12 años	14	17,3
13 y más años	40	49,4
Comorbilidad (64)**		
Otra	31	
Enfermedad neurológica crónica	9	
Inmunocomprometido (Enfermedad o tratamiento)	13	
Enfermedad pulmonar crónica	6	
Cardiopatía crónica	4	
Asma	4	
Obesidad	1	
Hipertensión arterial	1	
Enfermedad hepática crónica	1	
Diabetes	1	

Características clínicas

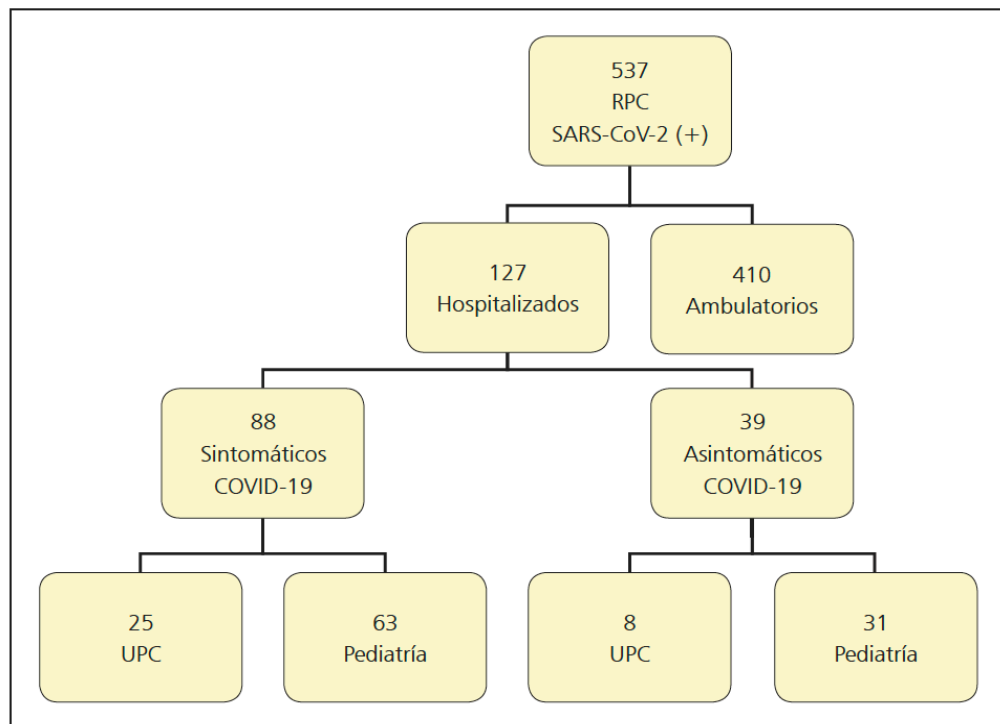


Figura 1. Pacientes pediátricos con RPC SARS-CoV-2 (+) evaluados en pandemia de COVID-19 en el Hospital de Niños Roberto del Río

Tabla 1. Características de los 127 pacientes hospitalizados con RPC COVID (+) en el Hospital de Niños Roberto del Río

	n (%)
Edad (meses)	59
Sexo masculino (%)	75 (59)
Co-morbilidad	46 (36,2)
Enfermedad por COVID-19	88 (69,2)
- Síndrome febril	15 (17)
- Virosis respiratoria	8 (9)
- Neumonía, bronconeumonía	7 (7,9)
- Síntomas gastrointestinales	4 (4,5)
- Perniosis	1 (1,1)
- SIM-C	18 (14,1)
- Otros*	35 (40)
(cetoacidosis diabética, s. confusional, s. nefrótico, crisis suprarrenal, ALTE, adenitis, sinovitis, neutropenia febril, s. convulsivo, vólvulo intestinal)	
Pacientes asintomáticos	39 (35,7)
- Patología quirúrgica	15
- Patología traumatológica	1
- Patología oncológica	3
- Patología pediátrica	18
- Patología psiquiátrica	1
- Caso social	1
Servicio de hospitalización	
- Médico-quirúrgico	94 (74)
- Unidad de Cuidados Intensivos	33 (26)
Mortalidad	1 (0,78)

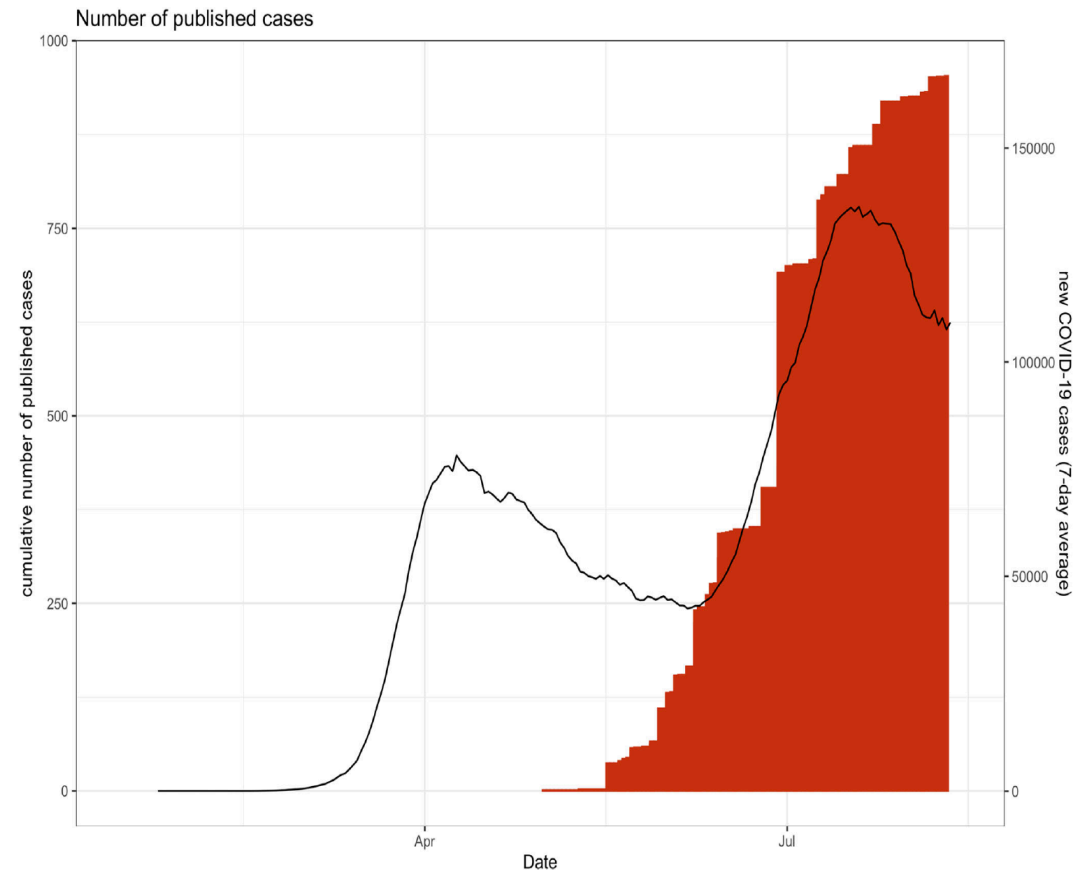
*Otros: examen de RPC solicitado por protocolo al ser hospitalizado.

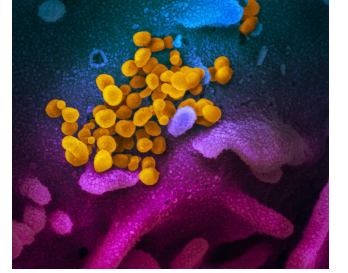
También sabemos que ...



Urgent alert

Rising no of cases presenting to [#PedsICU](#) with multi-system hyperinflammatory state, overlapping features of toxic shock syndrome & atypical Kawasaki disease, bloods consistent with severe [#COVID19](#) - seen in both [#SARSCoV2](#) PCR +ve AND -ve





Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-19

Abril, 24



Sociedad Italiana Pediatría

↑ EK atípicos últimas semanas
Evolución a formas graves (KDSS/SAM)
Resistencia a IgIV
PCR SARS CoV-2 (+) o antecedente de contacto
Solapamiento entre EK y SST

Abril, 26



Reino Unido

- Llamado a reportar casos de shock refractario con signos de EK atípico

Abril,27



España

- Alerta aparición cuadro GI con evolución rápida a shock.
- Frecuentemente asociado a conjuntivitis y eritrodermia.
- Más frecuente escolares y adolescentes

Abril, 28



Francia

Abril, 29



Bélgica

Mayo, 01



Reino Unido



Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporarily associated with COVID-19

PMIS

Mayo, 14



CDC

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)



MIS-C

Mayo 15



OMS

Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19

Scientific brief
15 May 2020



MIS

- PIMS
- MISC-C
- SIM-C

Tabla 1. Definición de caso

	RCPH	CDC	WHO
Denominación	Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado con COVID-19	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a enfermedad por COVID-19	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19
Fecha de publicación	1 de mayo de 2020	14 de mayo de 2020	15 de mayo de 2020
Edad	Niños	< 21 años	0-19 años
Fiebre	Persistente > 38,5 °C	Fiebre > 38 °C por ≥ 24 h o fiebre subjetiva ≥ a 24 h	Fiebre ≥ 3 días
Hallazgos clínicos	Disfunción de órganos única o múltiple (<i>shock</i> , compromiso cardiaco, respiratorio, renal, GI, neurológico)	Evidencia de inflamación al laboratorio*, enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización con compromiso multisistémico (≥ 2) de órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, GI, dermatológico o neurológico)	Y <u>dos</u> de las siguientes: 1.- Rash o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea 2.- Hipotensión o <i>shock</i> 3.- Compromiso cardíaco 4.- Evidencia de coagulopatía 5.- Compromiso GI agudo Y elevación de marcadores de inflamación PCR PCT VHS
Criterios de exclusión	Sepsis bacteriana, <i>shock</i> estafilocócico o estreptocócico, infecciones asociadas con miocarditis como el enterovirus	Diagnóstico alternativo plausible	Sepsis bacteriana, <i>shock</i> tóxico estafilocócico o estreptocócico
Evidencia de infección	Test de RCP SARS-CoV-2 podía ser positiva o negativa	Infección por SARS-CoV-2 diagnosticada por RCP, serología o antígeno o exposición a COVID-19 dentro de 4 semanas previo al inicio de síntomas	Evidencia de COVID-19 (RCP, antígeno o serología positiva) o contacto probable con pacientes con COVID-19

*Incluye entre otros, uno o más de los siguientes: una proteína C reactiva elevada (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno, procalcitonina, dímero d, ferritina, deshidrogenasa de ácido láctico o interleuquina 6 (IL-6), neutrófilos elevados, linfocitos reducidos y albúmina baja. RCPH: Royal College of Paediatrics and Child Health; CDC: Center for disease control; WHO: World Health Organization; RCP: Reacción en cadena de polimerasa; GI: Gastrointestinal.

“Guía y Recomendaciones para la sospecha diagnóstica y manejo del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2”

Versión 2.0 (abril 2021)



Giannina Izquierdo C.¹; Fernanda Cofré S.²; Cecilia Poli H.³; Luis Delpiano M.⁴; Natalia Conca M.⁵; Patricia Verdugo L.⁶; Patricia Álvarez Z.⁷, Valeria Acevedo A.⁷ y Lorena Tapia F.⁸

Considerando la evidencia obtenida y la experiencia clínica local durante el primer año de pandemia, este grupo de trabajo sugiere la siguiente definición:

Fiebre \geq 3 días* con DOS de los siguientes criterios:

- 1.- Exantema o conjuntivitis bilateral no supurativa y/o afectación mucocutánea
- 2.- Hipotensión o shock
- 3.- Disfunción miocárdica y/o elevación de parámetros de daño miocárdico (troponinas y/o Pro BNP)
- 4.- Coagulopatía (alteración Tiempo de Protrombina, TTPA, elevación Dímero D (> 1.500 ng/dl))
- 5.- Afectación gastrointestinal (vómitos, diarrea o dolor abdominal)

Y

Elevación de PCR (>50 mg/L) y/o PCT > 1 ng/dl

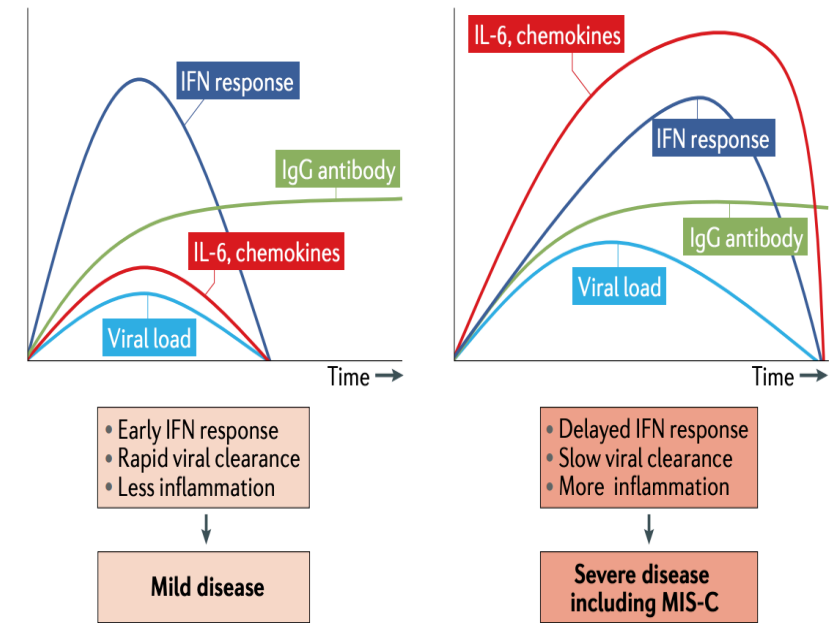
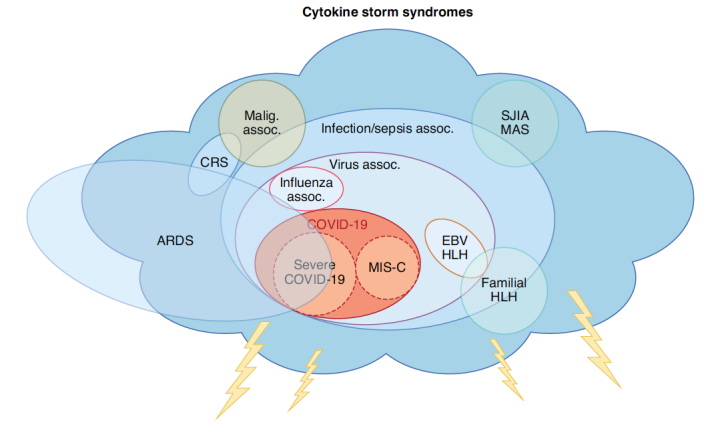
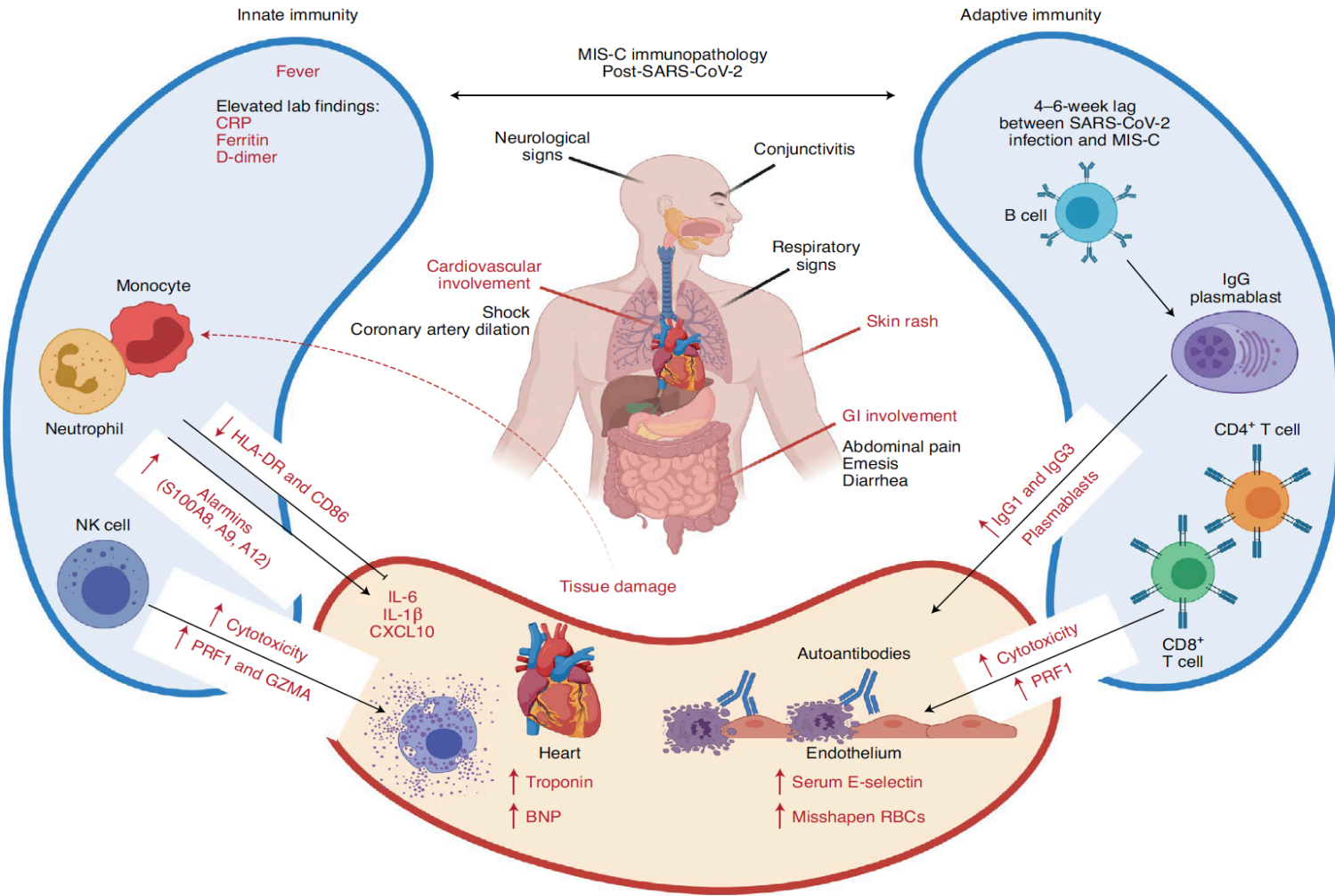
Y

Sin otras etiologías demostrables que expliquen plausiblemente el caso

Y

Evidencia de infección SARS-CoV-2 (reacción de polimerasa en cadena (RPC) y/o serología) o nexo epidemiológico

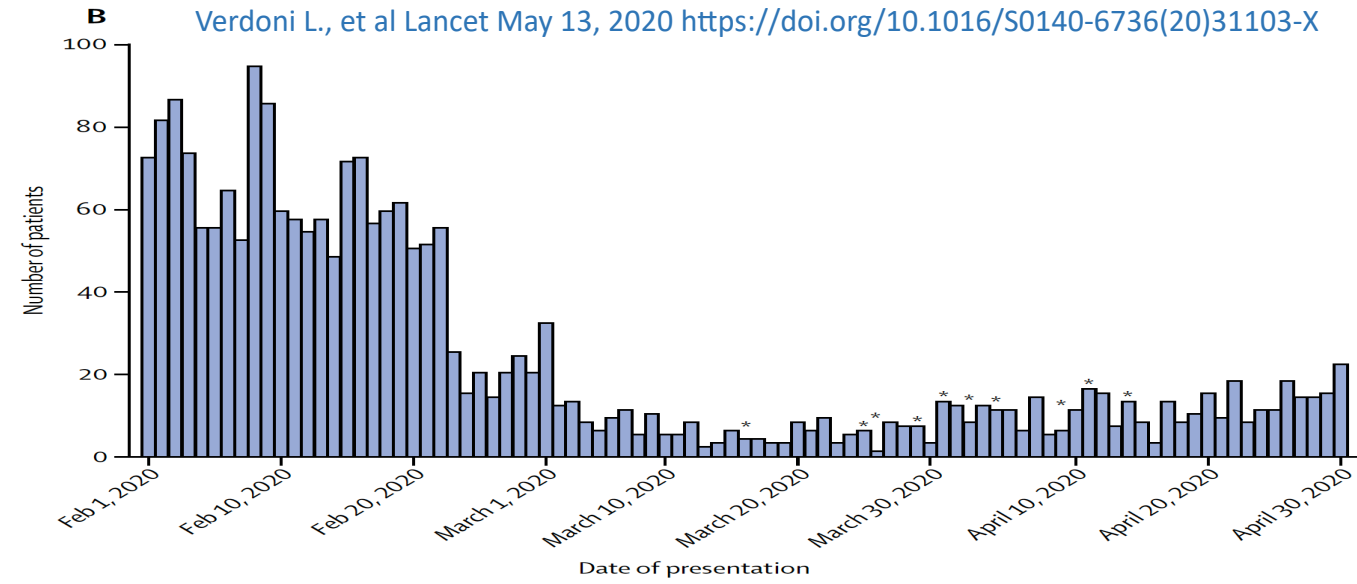
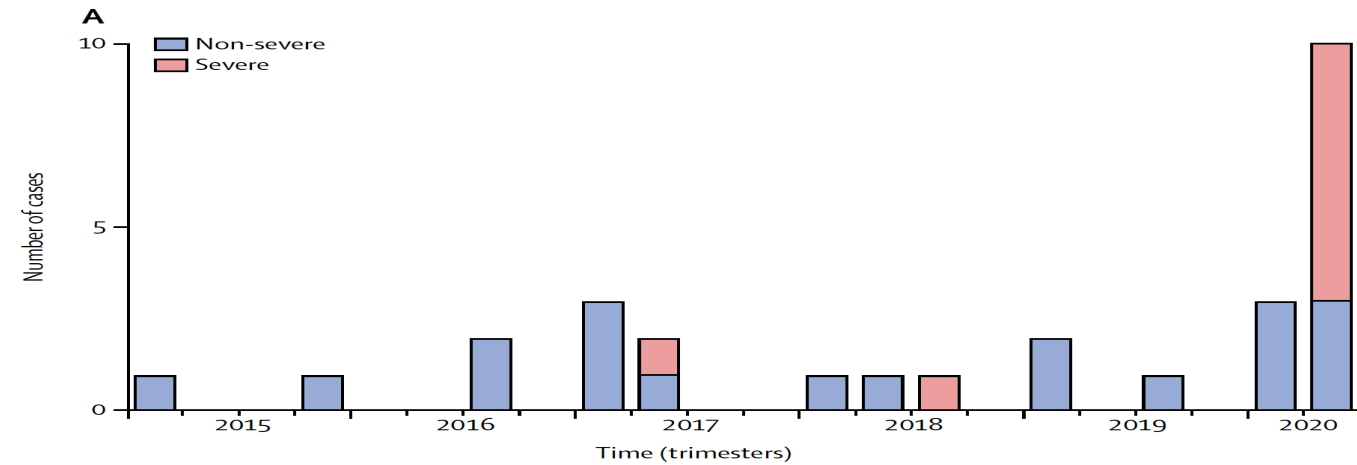
Inmunopatogenia de SIM-C



*Depende de la carga viral y/o de las características genéticas del huesped

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

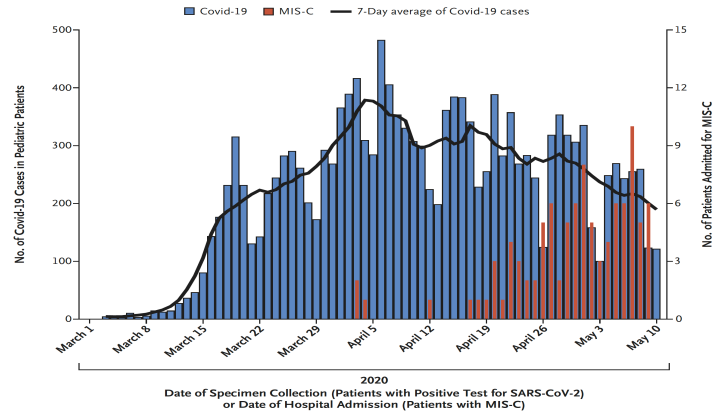


	Group 1	Group 2	p value
Time of presentation	Until February, 2020	March–April, 2020	NA
Number of patients	19	10	NA
Age at onset, years	3.0 (2.5)	7.5 (3.5)	0.00035
Incidence	0.3 per month	10 per month	<0.00001
Sex	NA	NA	0.13
Female	12	3	NA
Male	7	7	NA
Incomplete Kawasaki disease	6/19 (31%)	5/10 (50%)	0.43
CRP, mg/dL	16.3 (8.0)	25 (15.3)	0.05
ESR, mm/h	82 (29)	72 (24)	0.38
White cell count, × 10 ⁹ per L	19.4 (6.4)	10.8 (6.1)	0.0017
Neutrophils	71.9% (17.2)	84.5% (5.7)	0.034
Lymphocytes, × 10 ⁹ per L	3.0 (1.8)	0.86 (0.4)	0.0012
Haemoglobin, g/dL	10.8 (2.0)	11 (1.2)	0.79
Platelets, × 10 ⁹ per L	457 (96)	130 (32)	<0.00001
Albumin, g/dL	3.3 (0.5)	3.2 (0.3)	0.55
Sodium, mEq/L	134.7 (1.6)	130.8 (3.9)	0.0011
AST, U/L	120 (218)	87 (70)	0.64
ALT, U/L	92 (122)	119 (217)	0.67
Ferritin, ng/mL	187 (89)	1176 (1032)	0.011
Triglycerides, mg/dL	..	239 (108)	..
Fibrinogen, mg/dL	543 (300)	621 (182)	0.51
D-dimer, ng/mL	3244 (943)	3798 (1318)	0.52
CPK, IU/L	61 (28)	85 (64)	0.19
Troponin I, ng/L	..	1004 (1862)	..
proBNP, ng/L	..	1255 (929)	..
Kobayashi score ≥5	2/19 (10%)	7/10 (70%)	0.0021
MAS ¹⁸	0/10 (0%)	5/10 (50%)	0.021
KDSS ¹⁴	0/10 (0%)	5/10 (50%)	0.021
Abnormal echocardiography	2/19 (10%)	6/10 (60%)	0.0089
Adjunctive steroid treatment	4/19 (16%)	8/10 (80%)	0.0045
Inotropes treatment	0/19 (0%)	2/10 (20%)	0.11
Response to treatment	19/19 (100%)	10/10 (100%)	1

Patrón epidemiológico desfasado del peak poblacional de Covid-19

ORIGINAL ARTICLE

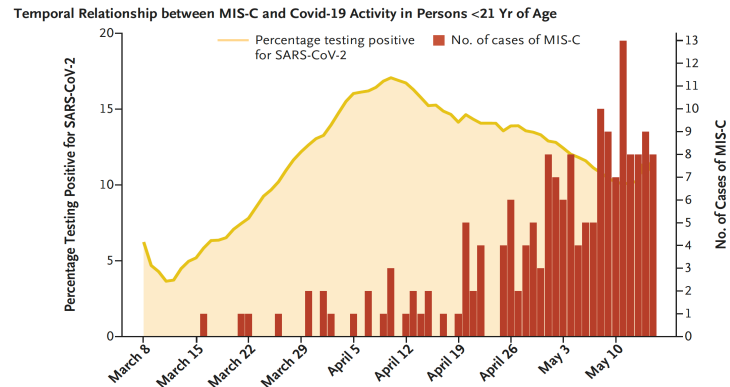
Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

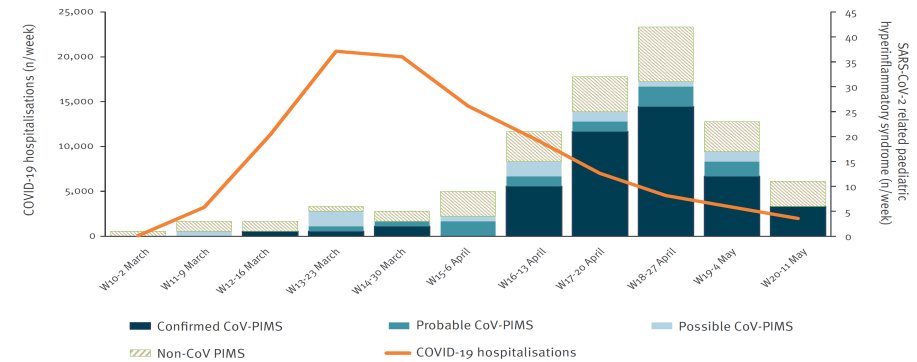
Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents



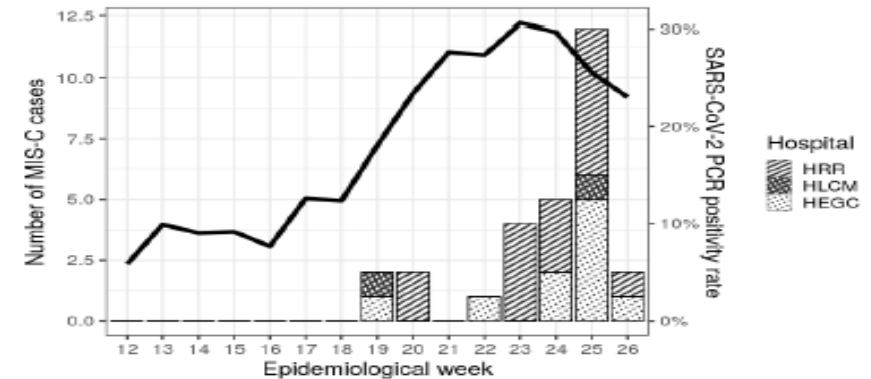
RAPID COMMUNICATION

SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020

Temporal distribution of COVID-19 hospitalisations and SARS-CoV2 hyperinflammatory paediatric cases, France, 2 March–17 May (n = 108)

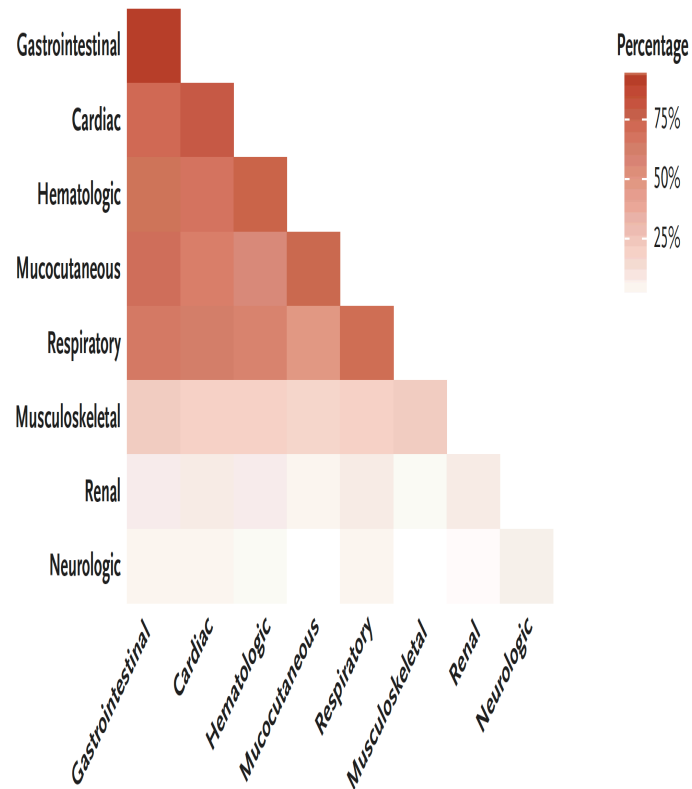


Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic



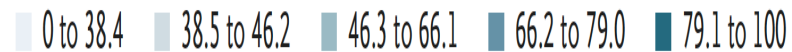
Manifestaciones clínicas variadas ...

C Overlap in Organ-System Involvement

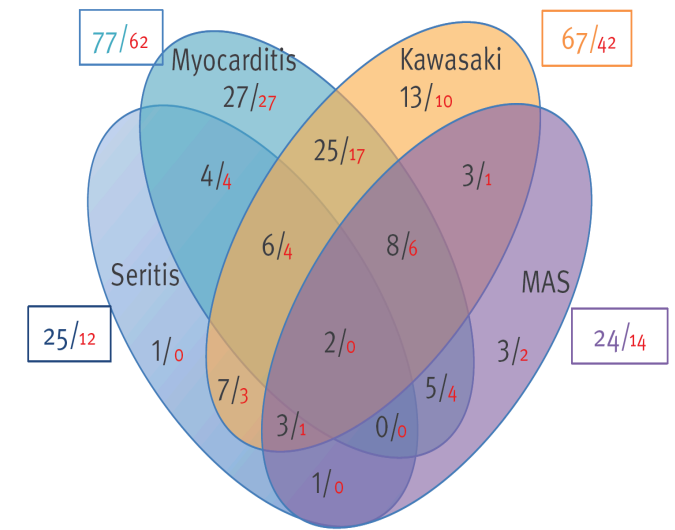


Symptom Category	0–5 Years (N=31)	6–12 Years (N=42)	13–20 Years (N=26)
Dermatologic or mucocutaneous	87.1	78.6	61.5
Gastrointestinal	74.2	83.3	80.8
KD or atypical KD	48.4	42.9	11.5
Myocarditis	38.7	50.0	73.1
Neurologic	12.9	38.1	38.5

Percent of Patients

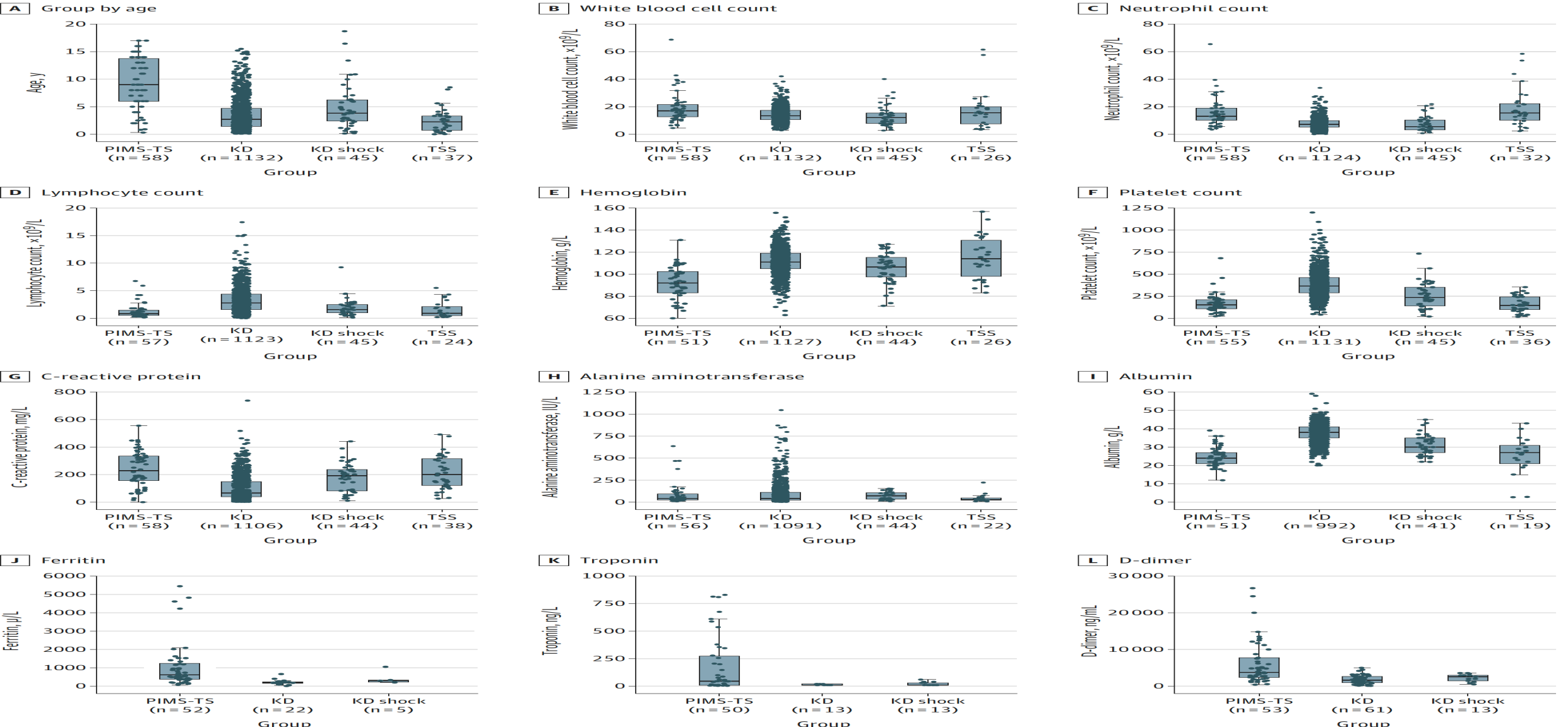


Venn diagram of clinical features of SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, France, 1 March–17 May (n = 108)



ALL COV-PIMS (n = 108)
Confirmed CoV-PIMS (n = 79)

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



Características clínicas de pacientes con SIM-C

Table 3 | Clinical features of patients with MIS-C, summarised from two surveillance studies and one meta-analysis

	Range ^{22-24*}
Previously healthy	66-73%
Median age	8 years (range 0- 20 years)
Organ system involvement	87-92%
Gastrointestinal	67-87%
Cardiovascular	74-76%
Haematological	71-74%
Mucocutaneous	63-70%
Respiratory	38-39%
Neurological	
Admission to intensive care	64-80%
Mechanical ventilation	13-30%
Vasoactive support	42-48%
Death	2-4%

* Feldstein et al included 186 patients; Godfred-Cato et al included 570 patients; and Jiang et al included 660 patients in their meta-analysis

SIM-C en Chile, reporte agosto 2021

Chile: 22 Agosto 2020

N=27

- Edad media 6 años
- 52% Hombres
- Predominantemente niños de padres chilenos
- 63% dolor abdominal
- 52% exantema
- 50% hipotensión
- 48% inyección conjuntival
- 35% shock
- 15% miocarditis
- 12% dilatación coronaria
- 0% fallecidos

Demographic and clinical characteristics at admission - n (%)	All patients n = 27	Ward Unit n = 11	Intensive Care Unit n = 16
Age in years [‡]	6 (0 - 14)	6 (0-13)	6.5 (0-14)
Male sex	14 (52)	5 (45)	9 (56)
No comorbidities	20 (74)	8 (73)	12 (75)
Days of symptoms at admission [‡]	4 (2 - 9)	5 (2 - 7)	2 (2- 9)
Fever	27 (100)	11 (100)	16 (100)
Abdominal pain	17 (63)	7 (64)	10 (62)
Diarrhea	17 (63)	6 (55)	11 (69)
Vomiting	13 (48)	6 (55)	7 (44)
Rash	14 (52)	5 (45)	9 (56)
Conjunctival injection	13 (48)	6 (55)	7 (44)
Oral mucosal changes	11 (41)	4 (36)	7 (44)
Cough	7 (26)	3 (27)	4 (25)
Peripheral extremity changes	7 (26)	3 (27)	4 (25)
SARS-CoV-2 Test Results - n (%)			
Positive nasopharyngeal RT-PCR	14 (52)	7 (64)	7 (44)
Positive Serology	10 (77) [^]	2 (100)	8 (73)
History of COVID-19 (+) contact	9 (33)	5 (45)	4 (25)

	All patients n = 27	Ward Unit n = 11	Intensive Care Unit n = 16
Laboratory Results[^] - median (IQR)			
Hemoglobin g/dL*	9.4 (8.4 - 10.9)	10.9 (9.8 - 12.5)	8.7 (8.2 - 9.5)
WBC cells/uL	12,4 (5,8 - 19,8)	12,4 (5,8 - 19,3)	13,5 (5,7 - 20,3)
Absolute lymphocyte (per uL)	1,309 (644 - 1,825)	1,662 (644 - 2,293)	912 (591 - 1,632)
Platelets (thousands/mm ³)*	153 (123 - 240)	202 (150 - 341)	130 (75 - 160)
C-reactive protein (mg/L)	173 (127 - 275)	132 (60 - 202)	227 (135 - 301)
D-Dimer (ug/mL)*	3.61 (1.42- 5.0)	1.93 (0.62 - 2.16)	4.08 (3.61 - 5.25)
Albumin (g/L)*	2.3 (2.1 - 3.2)	3.3 (2.9 - 3.6)	2.2 (2 - 2.3)
Ferritin (ng/mL)	309 (156 - 696)	230 (156 - 298)	542 (135 - 835)
Treatment - n (%)			
Antibiotic treatment *	24 (89)	8 (73)	16 (100)
Acetylsalicylic Acid *	17 (63)	4 (36)	13 (81)
Anticoagulation therapy (LMWH)	18 (67)	6 (55)	12 (75)
Intravenous Immune Globulin *	19 (70)	5 (45)	14 (87)
Systemic corticosteroids *	17 (63)	4 (36)	13 (81)
Clinical outcome - n (%)			
Days of hospitalization* *	9 (6 - 13)	6 (4 - 9)	12 (11 - 17)
Oxygen *	13 (48)	1 (9)	12 (75)
Invasive mechanical ventilation*	12 (44)	0 (0)	12 (75)
Vasoactive drugs *	12 (44)	0 (0)	12 (75)
Death	0 (0)	0 (0)	0 (0)

¿Que diferencia SIM-C de EK?

	Enfermedad de Kawasaki	SIM-C
Etnia	Origen asiática	Origen Latino - afro caribeño
Etiología	Gatillado por agente infeccioso desconocido (CoV?)	Asociación temporal con SARS-CoV-2 (2 a 6 semanas después)
Identificación de MO	No	PCR ≈ 25-30% Serología IgG + ≈ 75%
Edad	6 meses – 5 años	Mediana 9 años
Sintomas Gastrointestinales	Raros	Frecuentes ≈ 100%
Shock	5% KSS	Frecuente ≈ 60 %
Alteraciones coronarias	4-13%	≈ 25%
Parámetros inflamatorios	Elevados PCR -VHS	Extremadamente elevados PCR - VHS
Linfopenia	Raro	Frecuente ≈ 80%
Necesidad de UPC	4%	≈ 80%
Resistencia Ig IV	10 – 20%	≈ 25%

SIM-C, Chile 2020-2021* ... 0,15% casos en <18a

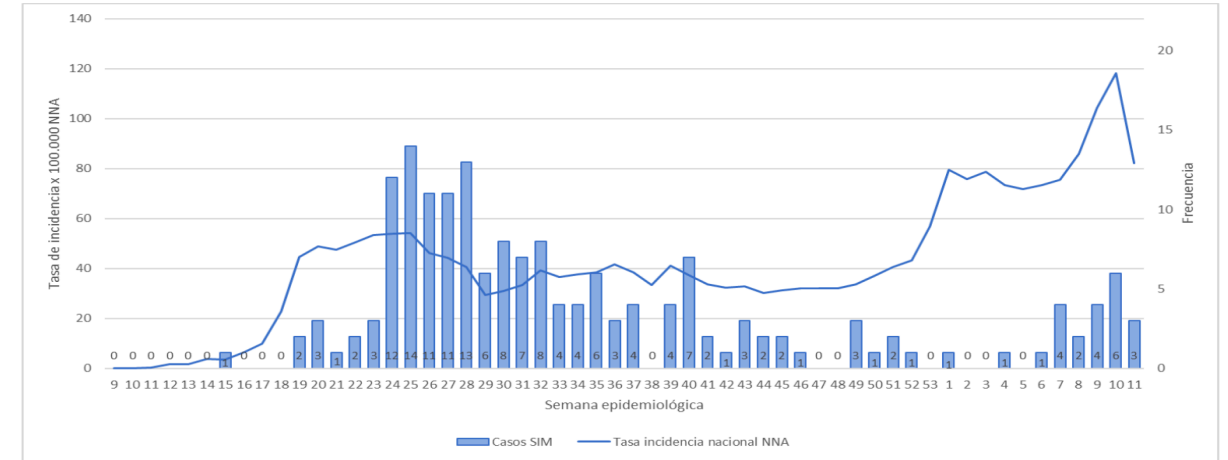


DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON COVID-19 CHILE (Semana epidemiológica 9 a 11, año 2020-2021)

Departamento de Epidemiología

- Casos 174
 - Primer caso notificado 5 de abril de 2020
 - 2021: 22
 - Región Metropolitana 86,7% (n=150)
- Hombres 56,9% (n=99)
- Edad mediana: 6 años (Rango 1 mes - 16 años)
- Fallecidos: 3 → Letalidad: 1,7%.
- PCR positiva: 33,3% (n=58)

Figura 25. Casos SIM e incidencia COVID-19 según semana epidemiológica en NNA-Chile, SE 9-12, año 2020-2021*



*Datos provisorios al 23 de marzo 2021

Fuente: Vigilancia SIM, Departamento de epidemiología, Ministerio de Salud.

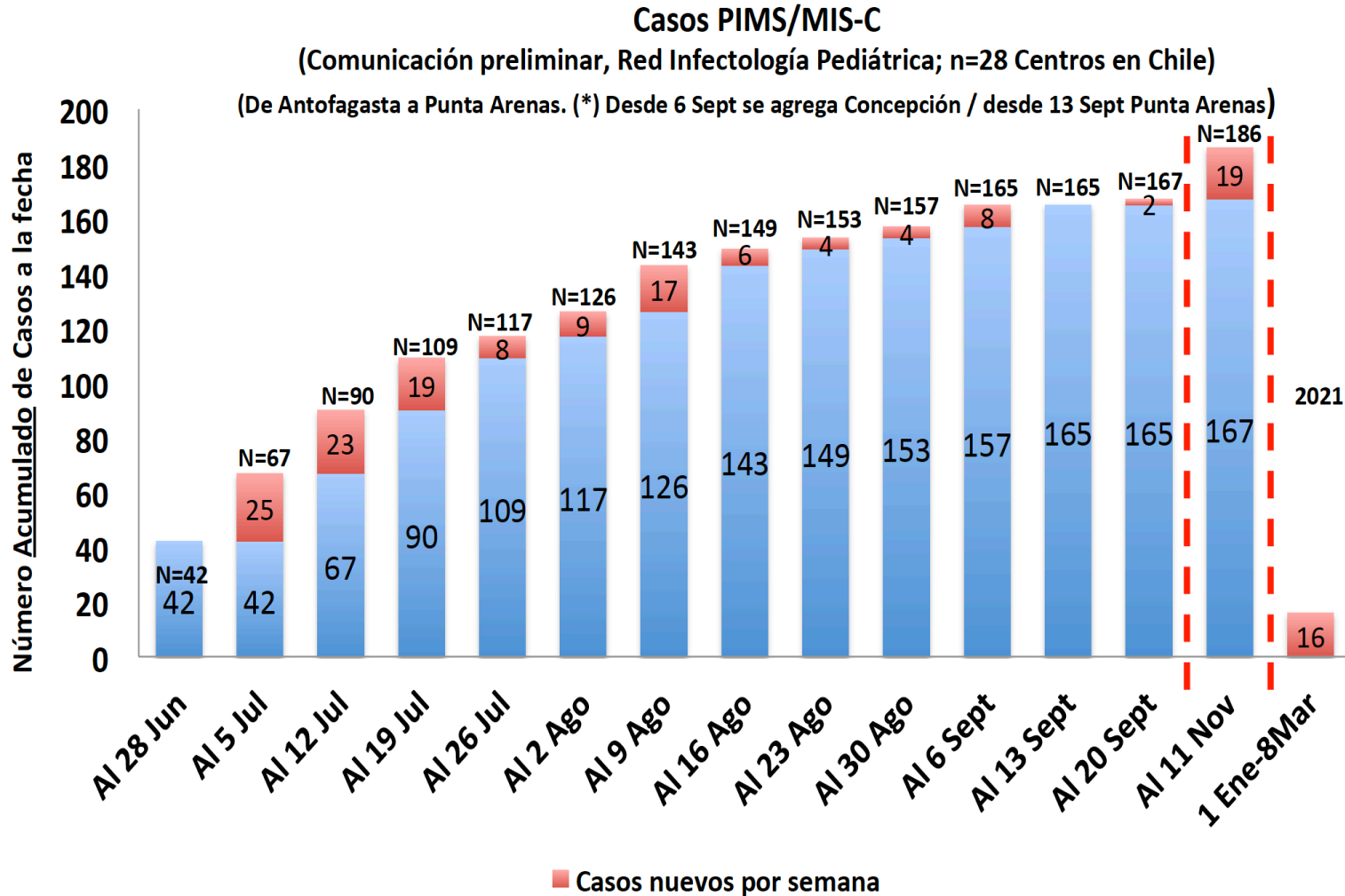
Tabla 1. Casos SIM-COVID-19 en NNA según región de residencia, Chile año 2020-2021

Región de residencia	n	%
Región de Arica y Parinacota	2	1,1
Región de Tarapacá	0	0
Región de Antofagasta	2	1,1
Región de Atacama	1	0,6
Región de Coquimbo	4	2,3
Región de Valparaíso	2	1,1
Región Metropolitana de Santiago	150	86,2
Región del Libertador General Bernardo O'Higgins	2	1,1
Región del Maule	0	0
Región del Ñuble	4	2,3
Región del Biobío	2	1,1
Región de la Araucanía	0	0
Región de Los Ríos	1	0,6
Región de Los Lagos	3	1,7
Región de Aysén	1	0,6
Región de Magallanes y la Antártica Chilena	0	0
Total nacional	174	100

Datos provisorios al 23 de marzo 2021

Fuente: Vigilancia Síndrome Inflamatorio Multisistémico en tiempos de COVID-19, Departamento de epidemiología, MINSAL.

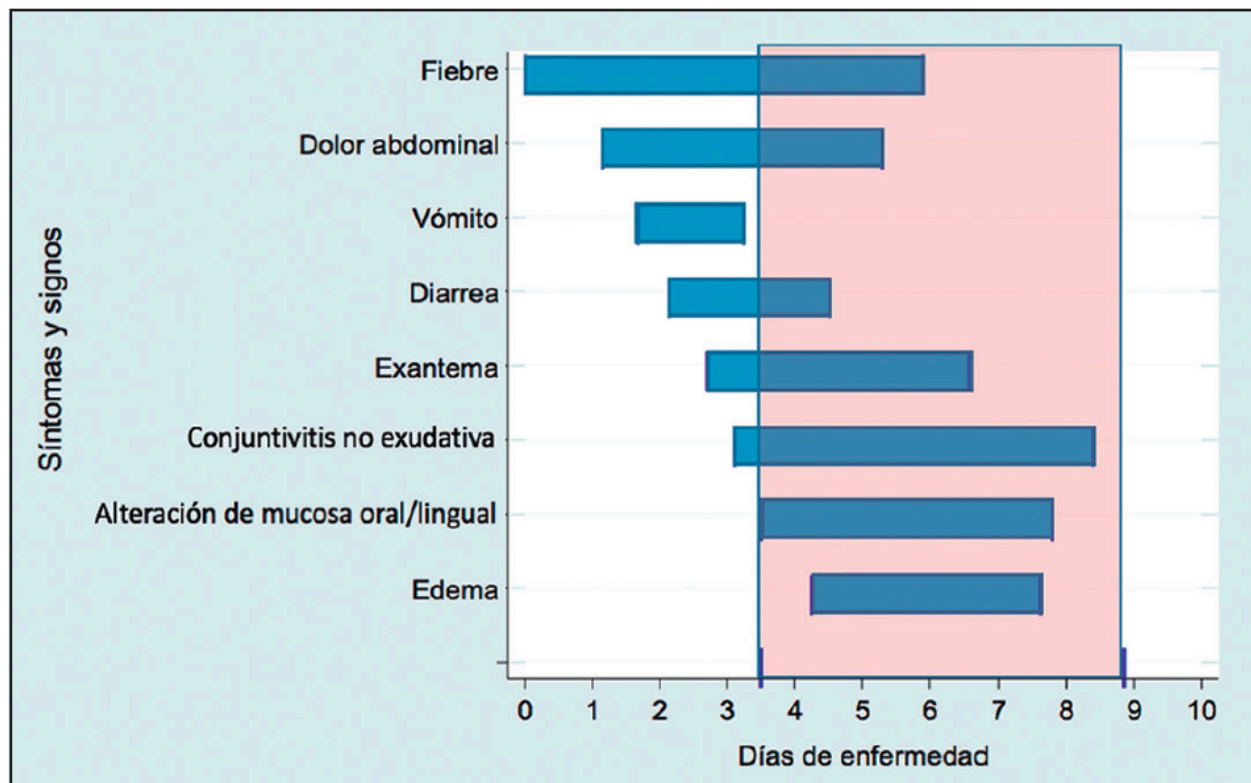
Casos de SIM-C en Chile ... 235 casos



Período	Casos nuevos	Región Metropolitana	Regiones
1 enero – 8 marzo (67 días)	16	10	6
9 Marzo – 21 marzo (13 días)	8	5	3
22 marzo – 28 marzo (7 días)	11	7	4
29 marzo – 4 abril (7 días)	9	4	5
5 abril – 11 abril	5	1	4
TOTAL Acumulado 2021	49	27	22

Casos preliminares, Red de Reporte Infecto Ped (Arica a Pta. Arenas, 34 hospitales públicos y privados)

Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19: características clínicas y manejo en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico



Sin descamación en el seguimiento

Característica	Total	Fenotipo	Fenotipo
		Kawasaki	No Kawasaki
n	20	15	5
Edad en años. Mediana (RIC)	6 (1-7)	4 (1-6)	10* (6-11)
Sexo. n			
Femenino	12 (60%)	8	3
Comorbilidad. n	8 (40%)	7	2
Nexo epidemiológico. n.	10 (50%)	7	3
COVID-19 ^a	1 (5%)	1	---
Contacto estrecho de pacientes con COVID-19	9 (45%)	6	3
Evidencia de SARS-CoV2.	18 (90%)	14	4
RPC (+)	3 (15%)	2	1
Serología (+) ^b	9 (45%)	7	2
RPC (+) con serología (+)	6 (30%)	5	1
Hallazgos clínicos.			
Fiebre	20 (100%)	15	5
Síntomas Kawasaki	15 (75%)	15	---
Exantema	12 (60%)	12	---
Cambios en mucosa oral/lingual	10 (50%)	10	---
Conjuntivitis no exudativa	10 (50%)	10	---
Edema extremidades	8 (40%)	8	---
Adenopatía	---	---	---
Síntomas Gastrointestinales	18 (90%)	13	5
Dolor Abdominal	14 (70%)	9	5
Diarrea	9 (45%)	5	4
Vómitos	12 (60%)	9	3
Síntomas Respiratorios ¹	3 (15%)	2	1
Síntomas Neurológicos ²	5 (25%)	5	0
Estadía UPC en días. Mediana (RIC)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (5-6)
Estadía hospitalaria en días. Mediana (RIC)	9 (7-12)	9 (7-13)	10 (8-11)
Letalidad al egreso o 28 días	---	---	---

Tabla 2. Características de laboratorio de pacientes SIM-C hospitalizados en la UPC del HEGC §

Parámetro	Total.	Fenotipo Kawasaki.	Fenotipo No Kawasaki.
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)
Hematológico.			
Hemoglobina (g/dl)	8.8 (8.2-9.5)	8.7 (7.6-9.3)	9.5 (8.4-9.9)
Leucocitos (x1000/ μL)	14.9 (6.9-20.1)	14.2 (6.1-20.1)	18.1 (14.3-20.2)
Neutrófilos (RAN) (x1000/μL)	8.1 (4.4-10.5)	6.6 (3.0-9.6)	10.9 (8.5-1.2)
Linfocitos (RAL) (x1000/μL)	0.8 (0.6-1.0)	0.8 (0.6-1.7)	0.8 (0.7-0.9)
Plaquetas (x1000/ μL)	165 (113-246)	167 (112-247)	137 (114-246)
Inflamatorios.			
Proteína C Reactiva (mg/dL)	132(100-344)	127 (47-356)	275 (132-315)
VHS (mm/hr)	49 (28-62)	52 (38-63)	39 (20-54)
Procalcitonina (ng/mL)	3.5 (0.6-7.4)	3.1 (0.4-8.2)	5.6 (1.9-6.6)
Ferritina (ng/mL)	228 (162-495)	221 (160-402)	447 (227-542)
Albumina (g/dL)	2.4 (2.1-2.9)	2.4 (2.1-3.0)	2.3 (2.1-2.5)
Inmunológico.			
Interleuquina 6 (pg/mL)	108 (57-451)	93 (44-365)	153 (69-2000)
Coagulación			
Dímero D (ng/mL)	4524 (3112-6069)	4042 (2409-5912)	6062 (4520-6075)
Fibrinógeno (mg/dL)	433 (345-597)	416 (314-660)	537 (493-560)
TP (%)	54 (47-65)	60 (46-70)	49 (48-51)
TTPK (seg.)	33 (30-41)	36 (30-42)	32 (29-32)
Cardiológico.			
Troponina T (ng/mL)	17 (6-38)	16 (7-42)	23 (3-34)
CK (U/L)	161.0 (88.5-340.5)	187.0 (89-377)	132.0 (52-250)
CK-MB (U/L)	29.1 (25.8-34.4)	28.0 (24.8-34)	33.0 (30.6-38)
Pro-BNP (pg/mL)	3790 (1077-9350)	3540 (1210-10700)	4740 (943-8420)
Bioquímicos y Perfusión.			
Acido láctico (mg/L)	17.0 (12.3-22.3)	16.7 (11.7-22)	38.4 (12.5-55)
SvO2 (%)	70 (62-79)	68 (60-82)	71 (68-75)
DCO2 (mmHg)	7 (5-9)	8 (5-9)	7 (6-7)
Creatinina (mg/dL)*	0.41 (0.31-0.54)	0.38 (0.3-0.49)	0.56 (0.42-0.75)
Nitrógeno Ureico (mg/dL)	13 (10-17)	12 (9-16)	16 (14-18)
GOT (U/L)*	42 (28-67)	37 (27-53)	100(76-181)
GPT (U/L)*	43 (19-57)	39 (17-53)	102(46-126)
GGT (U/L)*	34 (15-70)	21 (13-45)	125(59-175)

§ SIMC-C: síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19; UPC: Unidad de Paciente Crítico; HEGC: Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés. RIC:: rango intercuartil. RAN: recuento absoluto de neutrófilos. RAL: recuento absoluto de linfocitos. VHS: velocidad de hemosedimentación. TP tiempo de protrombina. TTPK: tiempo de tromboplastina activado. CK:Creatininas. CKMB: fracción MB de creatininas. Pro-BNP: Pro - péptido natriurético tipo B. SVO2: saturación venosa central. DCO2: diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono. GOT: transaminasa glutámico oxalacética. GPT: transaminasa glutámico-pirúvica. GGT: gama glutamil transpeptidasa. *: diferencia significativa entre fenotipos (p<0,05).

Tabla 4. Características del soporte intensivo de pacientes SIM-C hospitalizados en la UPC del HEGC §

Características	Total. n=20	Fenotipo Kawasaki. n=15	Fenotipo No Kawasaki. n = 5
PIM2. mediana (RIC)	1.1 (0.8-1.3)	1.1 (0.8-1.2)	1.0 (0.8-1.4)
Shock. n.	18 (90%)	14 (93%)	4 (80%)
Reanimado con Volumen. n.	17 (85%)	13 (87%)	4 (80%)
Volumen en ml/kg. Mediana (RIC)	40 (20-40)	40 (20-40)	30.0 (20-55)
DVA. n.	16 (80%)	12 (80%)	4 (80%)
Días de DVA. Mediana (RIC)	2.0 (2.0-3.5)	2.0 (2.0-3.5)	2.5 (2.0-3.5)
Índice DVA. Mediana (RIC)	20 (10-24.8)	15.5 (10-25)	20 (20-23)
Ventilación Mecánica			
Invasiva. n.	15 (75%)	11 (73%)	4 (80%)
Días de Ventilación. Mediana (RIC).	2 (2-3)	3 (2-4)	2 (2-2)
PELODS. Mediana (RIC)	12 (11-12)	11 (11-12)	12 (11.5 -12)

§ SIMC-C: síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19; UPC: Unidad de Paciente Crítico; HEGC: Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés. RIC:: rango intercuartil. PIM2: Pediatric Index of Mortality-2. DVA: Drogas Vasoactivas. PELOD: pediatric logistic organ dysfunction. ECG: electrocardiograma, incluye monitoreo continuo electrocardiográfico.

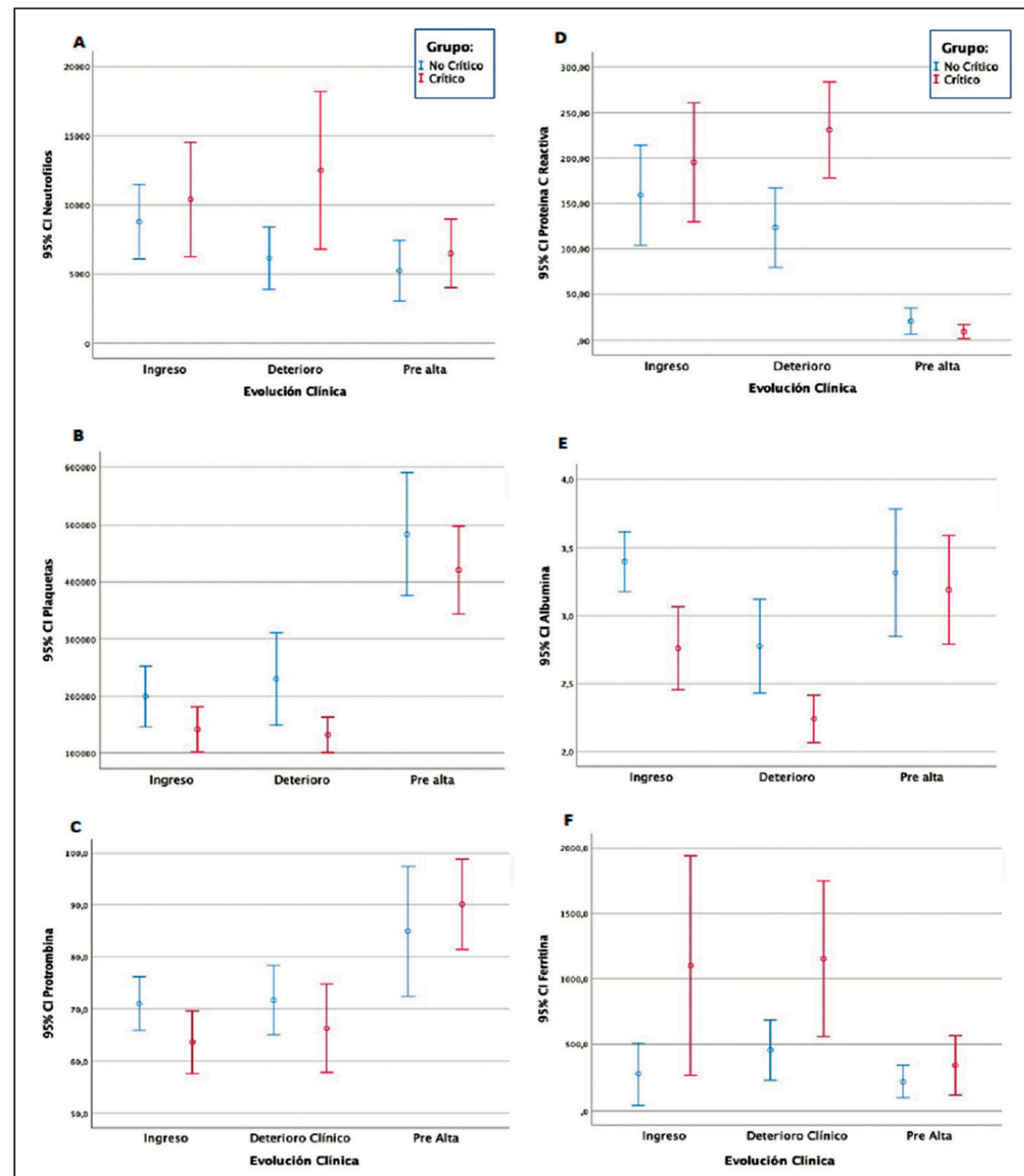
Tabla 3. Hallazgos ecocardiográficos de pacientes SIM-C hospitalizados en la UPC del HEGC §

Características	Total. n=20	Fenotipo Kawasaki. n=15	Fenotipo No Kawasaki. n = 5
Alteración Ecocardiográfica.	16 (80%)	13 (87%)	3 (60%)
Disfunción Ventricular	6 (30%)	4 (27%)	2 (40%)
Derrame Pericárdico	3 (15%)	3 (20%)	----
Hipertensión Pulmonar	4 (20%)	3 (20%)	1 (20%)
Alteración valvular	1 (5%)	----	1 (20%)
Alteración coronaria	11 (55%)	9 (60%)	2 (40%)
Hiper-refringencia	7 (35%)	5 (33%)	2 (40%)
Dilatación	7 (35%)	6 (40%)	1 (20%)
Aneurisma	2 (10%)	2 (13%)	----

§ SIMC-C: síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19; UPC: Unidad de Paciente Crítico; HEGC: Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés.

Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2

- Estudio retrospectivo de 32 pacientes
- Grupo crítico (n=15)
- Al ingreso:
 - trombocitopenia, hipoalbuminemia, prolongación del TP y elevación de ferritina
- Al deterioro
 - acentuación de trombocitopenia, ascenso de PCR y elevación de los neutrófilos
- Conclusión: hemograma + PCR + albuminemia al ingreso resultaron ser de alto valor en la identificación de pacientes con riesgo de agravamiento clínico



Pediatric multisystem SARS COV2 with versus without cardiac involvement: a multicenter study from Latin America

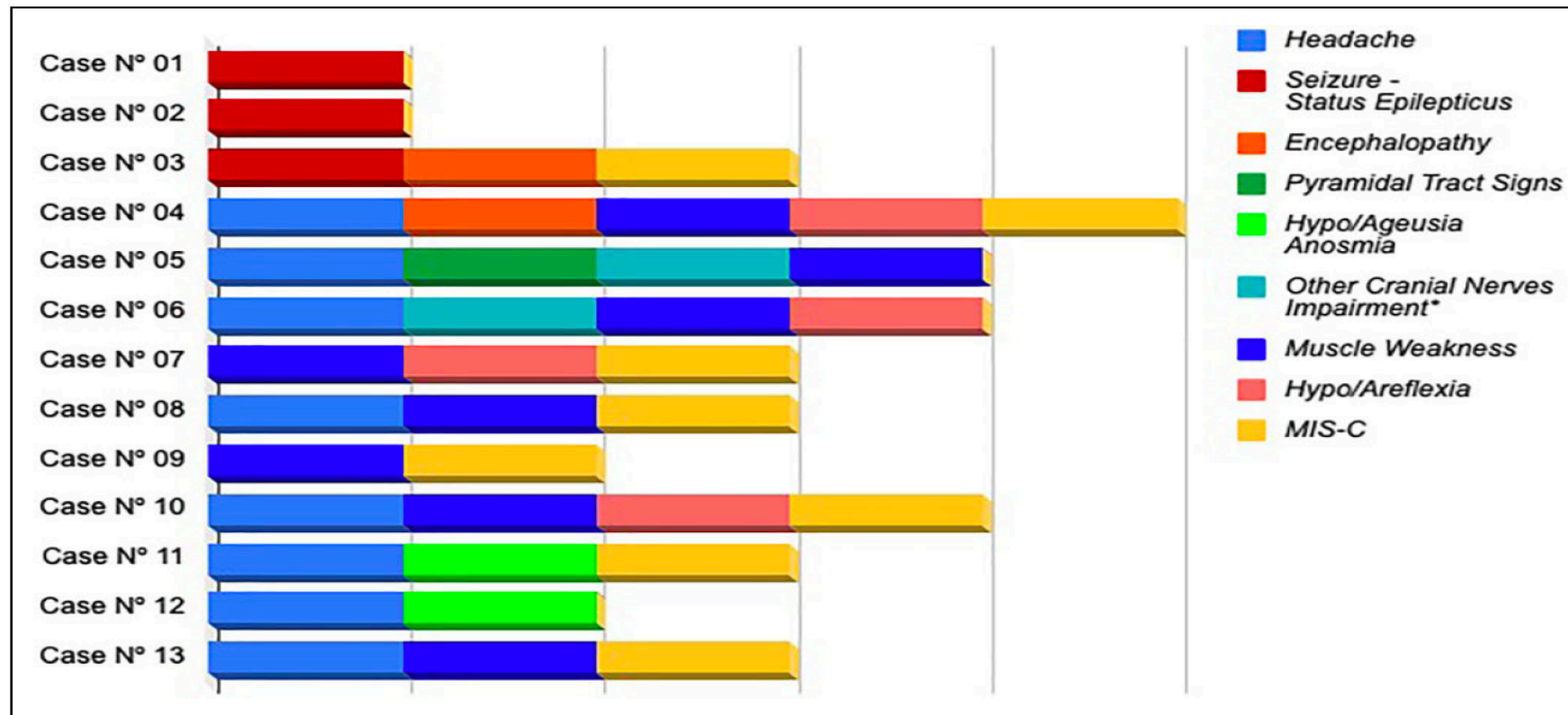
- N=98; 32 centros en 10 países de Latinoamérica
- Sin diferencias en edad, peso, síntomas no respiratorios ni comorbilidades
- Grupo con compromiso cardíaco
 - > ingreso a UCI, uso de VM y DVA
 - 1 fallecido
 - Dilatación coronaria, FE <50%, derrame pericardico, arritmia y trombosis arteria pulmonar.
- Síntomas respiratorios, Rx tórax anormal, troponina y ALT elevadas + trombocitopenia

Signs and symptoms	No cardiac involvement	Cardiac involvement	<i>p</i> value
<i>N</i>	50	48	
Total count of signs and symptoms, <i>N</i> (SD)	6 (3)	10 (5)	<0.001
Fever, no. (%)	37 (74%)	30 (63%)	0.28
Cardiac symptoms			
Abnormal echocardiography, no. (%)		39 (81%)	
Coronary artery dilation, no. (%)		22 (46%)	
Left ventricular ejection fraction <50%, no. (%)		11 (23%)	
Left ventricular dilation, no. (%)		13 (27%)	
Moderate or severe valvar regurgitation, no. (%)		10 (21%)	
Pericardial effusion, no. (%)		14 (29%)	
Arrhythmia, no. (%)		6 (12%)	
Myocarditis, no. (%)		18 (37%)	
Peripheral edema, no. (%)		15 (31%)	
Main pulmonary artery embolism, no. (%)		1 (2%)	
Respiratory symptoms, no. (%)	18 (36%)	29 (60%)	0.03
Accessory respiratory muscle use, no. (%)	6 (13%)	16 (37%)	0.01
Neurological symptoms, no. (%)	4 (8%)	11 (23%)	0.05
Gastrointestinal symptoms, no. (%)	38 (76%)	31 (65%)	0.27
Mucocutaneous symptoms, no. (%)	35 (70%)	27 (56%)	0.21
Abnormal labs, no. (%)	34 (68%)	37 (77%)	0.37
Elevated troponin I, no. (%)	6 (12%)	16 (33%)	0.01
Elevated BNP or proBNP, no. (%)	12 (24%)	20 (42%)	0.08
Creatinine estimate glomerular filtration rate <50% of predicted, no. (%)	2 (4%)	5 (10%)	0.26
Elevated alanine aminotransferase, no. (%)	8 (15%)	18 (33%)	0.02
Elevated D-dimer, no. (%)	27 (54%)	28 (58%)	0.69
Elevated partial thromboplastin time, no. (%)	4 (8%)	6 (12%)	0.52
Elevated procalcitonin, no. (%)	10 (20%)	12 (25%)	0.63
Leukocytosis, no. (%)	14 (28%)	16 (33%)	0.66
Thrombocytosis, no. (%)	3 (6%)	6 (12%)	0.31
Elevated C reactive protein, no. (%)	31 (62%)	32 (67%)	0.68
Leukopenia, no. (%)	6 (12%)	6 (12%)	1
Thrombocytopenia, no. (%)	11 (22%)	22 (46%)	0.02
Abnormal chest imaging, no. (%)	17 (34%)	33 (69%)	0.001
Abnormal chest X-ray, no. (%)	10 (20%)	25 (52%)	0.001
Abnormal CT scan, no. (%)	3 (6%)	8 (12%)	0.12

P values in bold italics indicate statistical significance <0.05

Neurologic Features Associated With SARS-CoV-2 Infection in Children: A Case Series Report

Francisca Sandoval, MD¹, Katherine Julio, MD¹, Gastón Méndez, MD¹, Carolina Valderas, MD¹, Alejandra C. Echeverría, MD¹, María José Perinetti, MD¹, N. Mario Suarez, MD¹, Gonzalo Barraza, MD^{2,3}, Cecilia Piñera, MD^{4,5}, Macarena Alarcón, MD^{1,2}, Fernando Samaniego, MD¹, Pía Quesada-Rios, MD¹, Carlos Robles, MD⁶, and Giannina Izquierdo, MD^{4,5}



Laboratorio en SU ... ajustar según disponibilidad

Tabla 4. Recomendación de exámenes a realizar en todos los pacientes con sospecha de SIM-COVID-19
Exámenes en fase de diagnóstico o de primera línea
Hemograma completo con fórmula diferencial - VHS - PCR
Pruebas hepáticas: transaminasas bilirrubina
Perfil bioquímico: albúmina - ferritina *
Pruebas de coagulación: TP - TTPA - Dímero D, fibrinógeno
GSV, ELP
Función renal: creatinina, Nitrógeno ureico
CK, CK-MB, troponinas
ECG
Estudio SARS-CoV-2
RPC SARS-CoV-2 - Serología (IgM y/o IgG) SARS CoV-2
Exámenes de descarte de otro foco
Hemocultivos 1 y 2
Orina completa - Urocultivo
IF o RPC virus respiratorios
Radiografía de tórax
Otros estudios según hallazgos del examen físico: test pack faríngeo- cultivo faríngeo, IgM Mycoplasma, IgM VEB, otro.

Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-19 (SIM-C)



Sin Kawasaki sin shock

Inflamación no severa (ver recuadro rojo)

Inflamación severa (ver recuadro rojo)

ECG o troponinas alteradas

Metil prednisolona **2 mg/kg/d** x 3-5 días

Metil prednisolona **10 mg/kg/d** x 3-5 días

Requiere Ecocordio urgente: **Ver Miocarditis**

Evaluar respuesta clínica y reclasificar según evolución a fenotipos más graves.

Inflamación severa (2 o + de los siguientes):

- Plaquetas menor 150.000/mm³
- Albúmina menor de 3 g/dl
- Ferritina mayor a 500 ng/mL
- PCR sobre 150 mg/L
- Hiponatremia menor a 130 mEq/L

DESCARTAR OTRAS CAUSAS Y USO DE ATB DE AMPLIO ESPECTRO SEGÚN FOCO DE SOSPECHA

Fenotipo Kawasaki* sin Shock

- IGEV 2 gr/kg
- Metilprednisolona **2 mg/kg/d** (Si inflamación severa → ver recuadro rojo → **10 mg/kg/d**)
- AAS 30-50 mg/kg/d #
- HBPM 1 mg/kg/24 hrs. si DD Mayor 1500
- Monitorizar clínica y exámenes cada 24-48 horas

Buena Respuesta

Control exámenes en 48 hrs. o deterioro clínico

Refractario 36 - 48 hrs (fiebre persistente o shock)

- Segunda dosis IGEV 2 gr/kg
- Metilprednisolona **10 mg /kg/día**

Evaluación multidisciplinaria, considerar uso de Infliximab

Shock/Miocarditis con o sin fenotipo Kawasaki*

- IGEV 2 gr/kg
- Metilprednisolona **10 mg/kg/d** (Si hay falla orgánica múltiple al ingreso → **30 mg/kg/d**)
- AAS 30-50 mg/kg/d # si tiene elementos de EK
- HBPM 1 mg/kg/24 hrs si DD Mayor 1500
- Ecocordio y ECG seriado
- Control exámenes cada 24 horas

Buena Respuesta

Control Exámenes en 48 hrs o deterioro clínico

Refractariedad clínica o elevación progresiva de parámetros inflamatorios o sospecha de HLH o SAM

- Aumentar a **Metilprednisolona 30 mg/kg/día**
- Segunda dosis IGEV 2 gr/kg (si fenotipo EK)
- Evaluación multidisciplinaria, agregar Tocilizumab

Tabla 1. Espectro de la enfermedad por SARS-CoV-2 en niños. Características y manejo HEGC

	COVID-19 agudo sin respuesta inflamatoria	COVID-19 con estado inflamatorio febril	COVID-19 SIM-C con o sin criterios de EK
Momento de la evolución de la enfermedad	< 7 días	> 7 días	>> 2 semanas
Estudio repercusión sistémica	Normal	Parámetros inflamatorios elevados	Parámetros inflamatorios elevados
Compromiso multisistémico	No	No	Si
Cumple criterios de EK	No	No	Si (incompletos)
PCR COVID-19	Positiva	Positiva o negativa	Habitualmente negativa (70%)
Serología	Negativa	Positiva o negativa	Habitualmente positiva
Hospitalización	Ambulatorio/HMQ	HMQ	UPC (20% HMQ)
Tratamiento	Sintomático	Metilprednisolona o dexametasona	Tratamiento inmunomodulador Ig EV/MTP/ ATB/HBPM/AAS

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (SIM-P) ASOCIADO A COVID-19

¿A qué debemos estar alerta?

Este síndrome también conocido como PIMS*, afecta a niñas, niños y adolescentes de diferentes edades y se puede manifestar entre 2 a 6 semanas luego de haber estado en contacto con coronavirus.

Consideraciones especiales:

- Evidencia de tener o haber tenido COVID-19 (aunque no haya manifestado síntomas).
- Fiebre persistente, inflamación y falla de múltiples órganos.
- Descartar otras enfermedades.



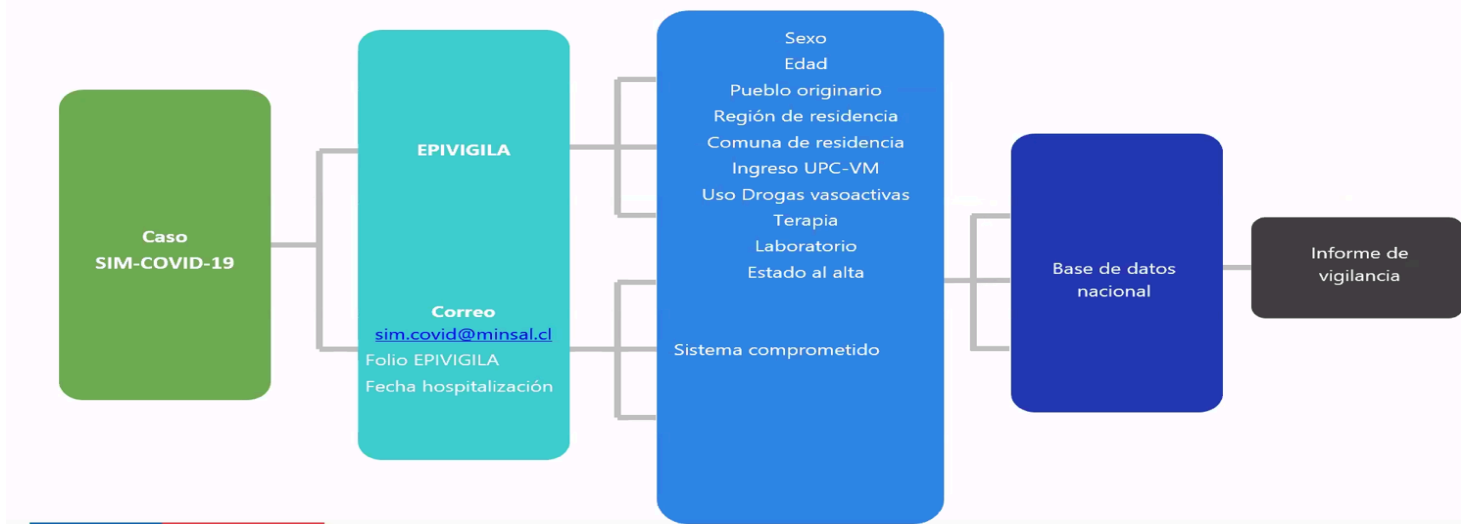
* Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome

EL SIM-P o PIMS puede confundirse con enfermedades tales como:

- Síndrome de Kawasaki.
- Shock Tóxico.
- Infección generalizada.
- Otros virus (enterovirus, adenovirus)

El SIM-P o PIMS es poco frecuente, sin embargo, su diagnóstico temprano es vital. Es importante que niños, niñas y adolescentes mantengan las medidas de prevención: uso adecuado de la mascarilla, lavado de manos frecuente y distanciamiento físico.

VARIABLES DE VIGILANCIA SIM-COVID-19



Sospechar
Hospitalizar
Notificar



PROTOCOLO SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON SARS-COV-2

SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA / DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES
DEPARTAMENTO DE CICLO VITAL / PROGRAMA NACIONAL DE SALUD DE LA INFANCIA

Notificar a
sim.covid@minsal.cl

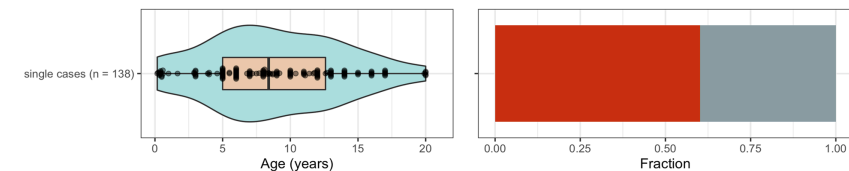
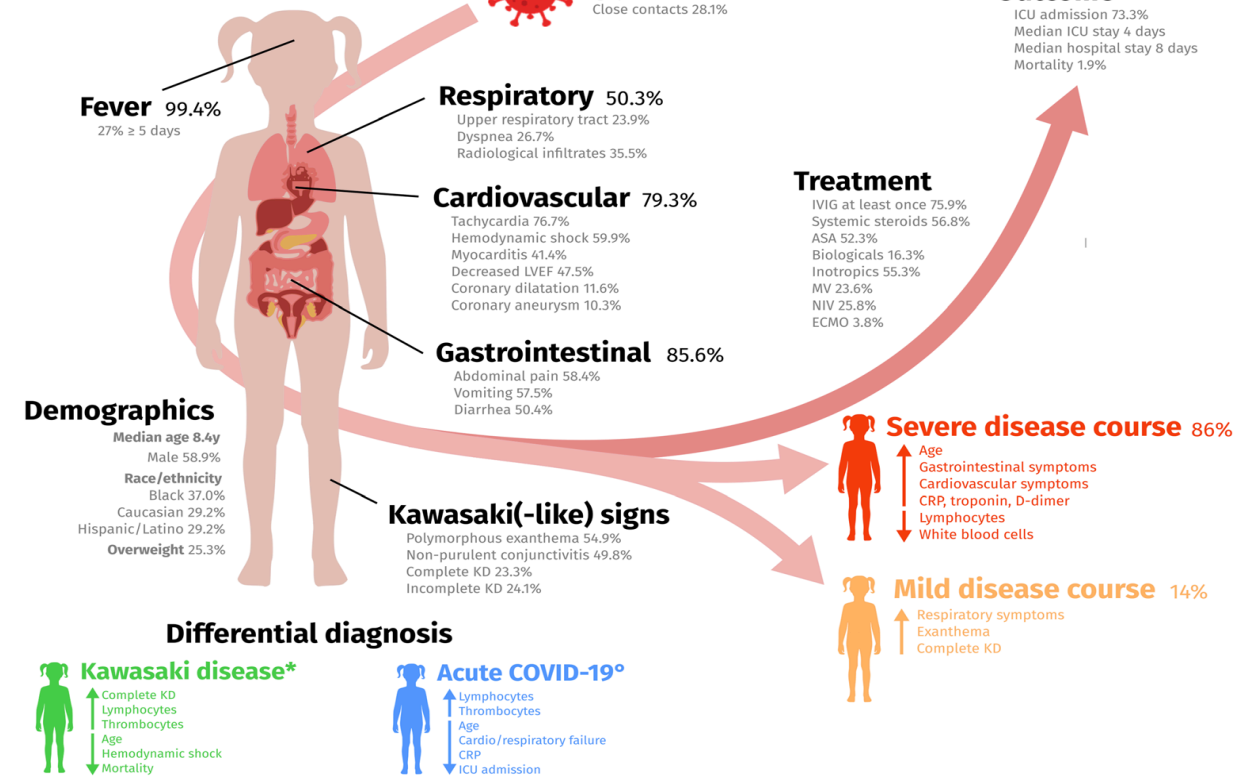


SIM-C a la fecha ...

- Cuadro clínico consistente ...
- 2 a 6 semanas post infección
- Incidencia baja: 2/100.000 <21 años vs Covid-19: 322/100.000 <21 años
- Identificación de Covid: serología >>> PCR
- Letalidad: 1 a 4%
- Patrón inflamatorio distinto de neumonía en 2^{da} semana
- Respuesta a tratamiento inmunomodulador
- Sospecha clínica y notificación!!
- Ojo: shock sépticos, EK, mononucleosis infecciosas, exantemas súbitos no han desaparecido!!

PIMS-TS / MIS(-C)

n=953 68 records
31 December 2019 - 13 August 2020



Conclusiones

Mensajes finales

- Covid 19 en niños se manifiesta habitualmente como una enfermedad respiratoria aguda leve a moderada e incluso asintomática, con baja hospitalización y mortalidad
- SIM-C
 - Cuadro post infeccioso, desfasado del peak comunitario de Covid-19
 - Patrón de inflamación distinto al de los adultos
 - Manifestaciones clínicas variadas EK/dolor abdominal/dificultad respiratoria y shock!!
 - Seguir avanzando en el conocimiento para optimizar su diagnóstico y manejo
 - Sospecha precoz, manejo clínico, tratamiento inmunomodulador → notificar
- Trabajo multidisciplinario!!



" De la Mano
con Tu Vida "



Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-19

GRACIAS!!

Equipo de infectología HEGC
rodolfo.villena@redsalud.gov.cl

