

Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C/PIMS): bases inmunológicas que sustentan el tratamiento

Immunological basis that supports the treatment of Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C /PIMS).

Carla Toledo-Salinas,¹ Lina María Castaño-Jaramillo,² Alonso Gutiérrez-Hernández,³ Selma Cecilia Scheffler-Mendoza³

Resumen

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico, temporalmente asociado a COVID-19 (MIS-C/PIMS), es una nueva condición post-infecciosa secundaria a la infección por SARS-CoV2. Se ha caracterizado por una respuesta inflamatoria con afección multisistémica, con involucro de varios mecanismos de daño inmunológico como el incremento exagerado de citocinas y el daño epitelial. El tratamiento inmunomodulador está dirigido a controlar las manifestaciones de hiperinflamación, para estabilizar y prevenir secuelas a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, tratamiento inmunomodulador, inmunología, gammaglobulina, Enfermedad de Kawasaki, SARS-CoV-2, síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C /PIMS)

Abstract

Pediatric inflammatory multisystemic syndrome temporarily associated with COVID-19 (MIS-C/PIMS) is a new post-infectious condition, secondary to SARS-CoV2 infection. It has been characterized by an inflammatory response with multisystem involvement, involving several mechanisms of immune damage such as an exaggerated increase in cytokines and epithelial damage. Immunomodulatory treatment is aimed at controlling the manifestations of hyperinflammation, to stabilize and prevent long-term sequelae.

KEYWORDS: COVID-19, immunomodulatory therapy, immunology, Kawasaki-disease, SARS-CoV2, Multi-system inflammatory Syndrome in Children.

¹ Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Ciudad de México, México

² Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia, Bogotá, Colombia

³ Servicio de Inmunología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Recibido: 28 de junio de 2021

Aceptado: 15 de agosto de 2022

Correspondencia

Selma Cecilia Scheffler-Mendoza
selmascheffler@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Acta Pediatr Mex 2023; 44 (2): 146-160.

INTRODUCCIÓN

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico, temporalmente asociado a COVID-19, (MIS-C /PIMS) es una nueva condición descrita a inicios de la pandemia por SARS-CoV2 en abril del 2020. Los primeros países en describirlo fueron Inglaterra, Estados Unidos de América, Francia e Italia. Hasta el momento se ha calculado una incidencia de 2 de cada 200 000 en personas menores de 21 años. Una característica fundamental de este síndrome es la afección multisistémica, por lo que es importante determinar los órganos afectados, la gravedad de estos e iniciar el tratamiento en el momento óptimo.

El tratamiento inmunomodulador está dirigido a controlar las manifestaciones de hiperinflamación, así como estabilizar, prevenir secuelas a largo plazo como aneurismas coronarios, fibrosis miocárdica, alteraciones en la conducción cardíaca y disminuir la mortalidad. Hasta el momento se ha recomendado que la toma de decisiones acerca del tratamiento se lleve a cabo por un equipo multidisciplinario. **Figura 1**

Las opciones de tratamiento inmunomodulador se han basado en esquemas utilizados en otras entidades como enfermedad de Kawasaki (EK), choque asociado a EK, síndrome de choque tóxico (SCT), fiebre reumática aguda y síndrome de activación de macrófagos (SAM) o linfocitosis hemofagocítica (HLH); incluso, algunos autores le han dado el término a este síndrome como *Kawashocky* o *Coronasaki*. Entre los principales tratamientos inmunomoduladores utilizados por varios grupos internacionales se encuentran la inmunoglobulina intravenosa, metilprednisolona y, en casos refractarios, terapia biológica.^{1,2} **Figura 2**

Es importante que antes de iniciar, y durante el tratamiento inmunomodulador, se haga un abordaje diagnóstico completo, para descartar otras posibles causas infecciosas o no infecciosas

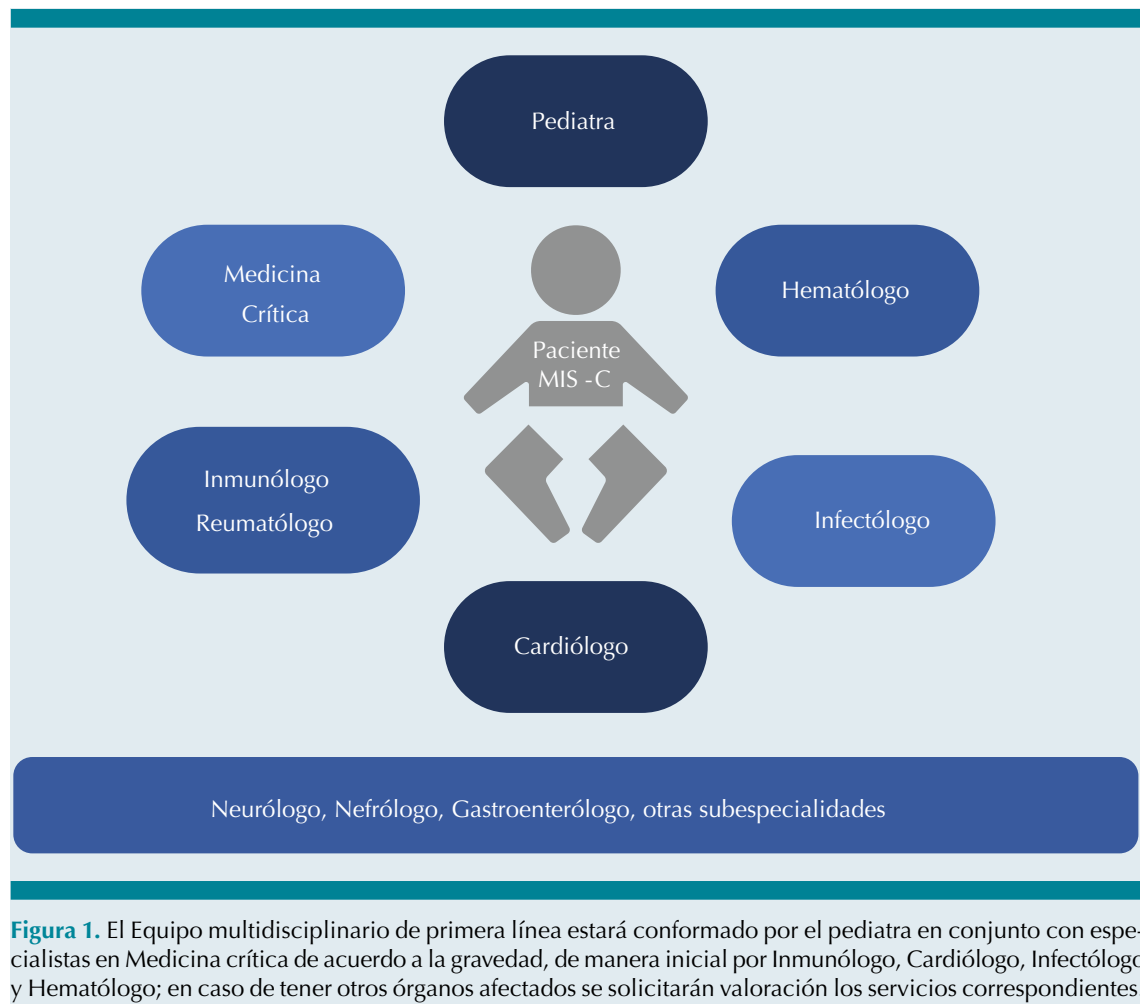
sobregregadas, que pudieran ser determinantes en la elección de los fármacos, así como en el pronóstico a largo plazo.

Bases inmunológicas para el tratamiento

Un aspecto para resaltar es que la mayoría de los casos se encuentran en un período posterior a la infección aguda por SARS-CoV2, por lo general 2 a 6 semanas después del contacto con una persona positiva para SARS-CoV2 o después la fase aguda de la enfermedad. Dentro de la fisiopatología, el sistema inmune se encuentra sobre activado con un estado de hiperinflamación, por lo que el tratamiento inmunomodulador, además de las medidas de soporte, la atención del paciente crítico, así como la tromboprolifaxis, serán fundamentales para la mejoría clínica y paraclínica, restaurar la función de órganos, disminuir la mortalidad y el riesgo de secuelas a largo plazo.

Entre los mecanismos más importantes implicados en la fisiopatología y con repercusión en el tratamiento son los siguientes:

1. Mecanismo inflamatorio post-infeccioso provocado por el fenómeno de amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE), por presencia de anticuerpos IgG no neutralizantes.³
2. El virus SARS-CoV2 puede contener fragmentos de superantígenos que se unen directamente al TCRab y es capaz de inducir un estado de hiperinflamación similar a la enterotoxina B del estafilococo, que está implicada en el SCT.⁴
3. Tormenta de citocinas, debido a que se ha encontrado que el SARS-CoV2 bloquea de la respuesta de interferones tipo I y III, el sistema inmune no es capaz de detener la replicación viral, lo que provoca una tormenta de citocinas exagerada, con



incremento en la inflamación, que puede ser multisistémico y desencadenar una falla multiorgánica.^{3,5}

4. El daño epitelial por SARS-CoV2 puede inducir una endotelitis local secundaria, lo cual ocasiona un fenotipo de vasculitis con regulación a la alta de interleucina-1 β (IL-1 β) o interleucina-6 (IL-6); además, en las células endoteliales infectadas se ha encontrado un acumulo de células inflamatorias, apoptosis y piroptosis.⁵
5. Se ha reportado la producción de autoanticuerpos y depósito de complejos inmunes. Además de lesiones tipo vasculitis y obstrucción a nivel de vasos sanguíneos e infartos.⁶
6. Dentro de los marcadores inflamatorios más reportados se encuentra un aumento en las citocinas séricas como IL-6, IL-1 β , factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), así como incremento en reactantes de fase aguda como leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, y ferritina.⁵



Figura 2. Enfermedades o síndromes con fenotipo clínico e inmunológico semejante a MIS-C.

Clasificación de MIS-C /PIMS

Hasta el momento se han propuesto varios criterios diagnósticos para definir un paciente con MIS-C /PIMS, los más utilizados y recomendados son los de la CDC, (Centro de Control y Prevención de Enfermedades), OMS (Organización Mundial de la Salud) y del RCPCH (*Royal College of Paediatrics and Child Health*).

De acuerdo con el espectro de la enfermedad, los pacientes pueden presentar diferentes estadios clínicos y necesidades de tratamiento inmunomodulador según la gravedad, describiendo los siguientes fenotipos clínicos.⁷ **Figura 3**

- a) Enfermedad de *Kawasaki-Like*: cumpliendo criterios de EK variedad completa o incompleta.
- b) No específico o MIS-C /PIMS: pacientes con datos de choque, fiebre, o ambos, y síntomas que pueden incluir dolor abdominal, síntomas gastrointestinales,

respiratorios o neurológicos; sin cumplir criterios de EK. Este grupo se puede dividir en dos subgrupos, los pacientes que presentan MIS-C /PIMS sin choque o MIS-C /PIMS con evidencia de choque cardiogénico y/o distributivo o miocarditis.

- c) Otra categoría propuesta es el grupo de pacientes con fenotipo de SAM.

Además, se ha propuesto una clasificación de gravedad (**Cuadro 1**) basada en una combinación de la escala de vasoactivos inotrópicos (VIS), el cual se calcula con base a la cantidad de aminas que requiere un paciente, incluyendo, dopamina, dobutamina, epinefrina, milrinona, vasopresina y norepinefrina; a esta escala se agregan también la necesidad de soporte ventilatorio y evidencia de daño a diversos órganos, pero siempre se debe de tener en cuenta el panorama completo de la presentación clínica para tomar una decisión en el tratamiento:⁸

- Leve: no requiere fármacos vasoactivos, soporte respiratorio mínimo y / o signos de mínimo daño a órganos.
- Moderado (VIS menor o igual a 10), requiere oxígeno suplementario y /o leve daño a órgano aislado.
- Grave (VIS mayor a 10), requiere soporte ventilatorio no invasivo o invasivo y/o daño a órgano moderado o grave, incluyendo disfunción ventricular moderada o grave.

Tratamiento inmunomodulador

El tratamiento que se ha utilizado en los pacientes durante la evolución de la pandemia se ha modificado y adaptado de acuerdo con la experiencia adquirida a los resultados obtenidos en los grupos de pacientes tratados hasta ahora. En particular para MIS-C /PIMS se debe considerar el espectro de manifestaciones en cada paciente,

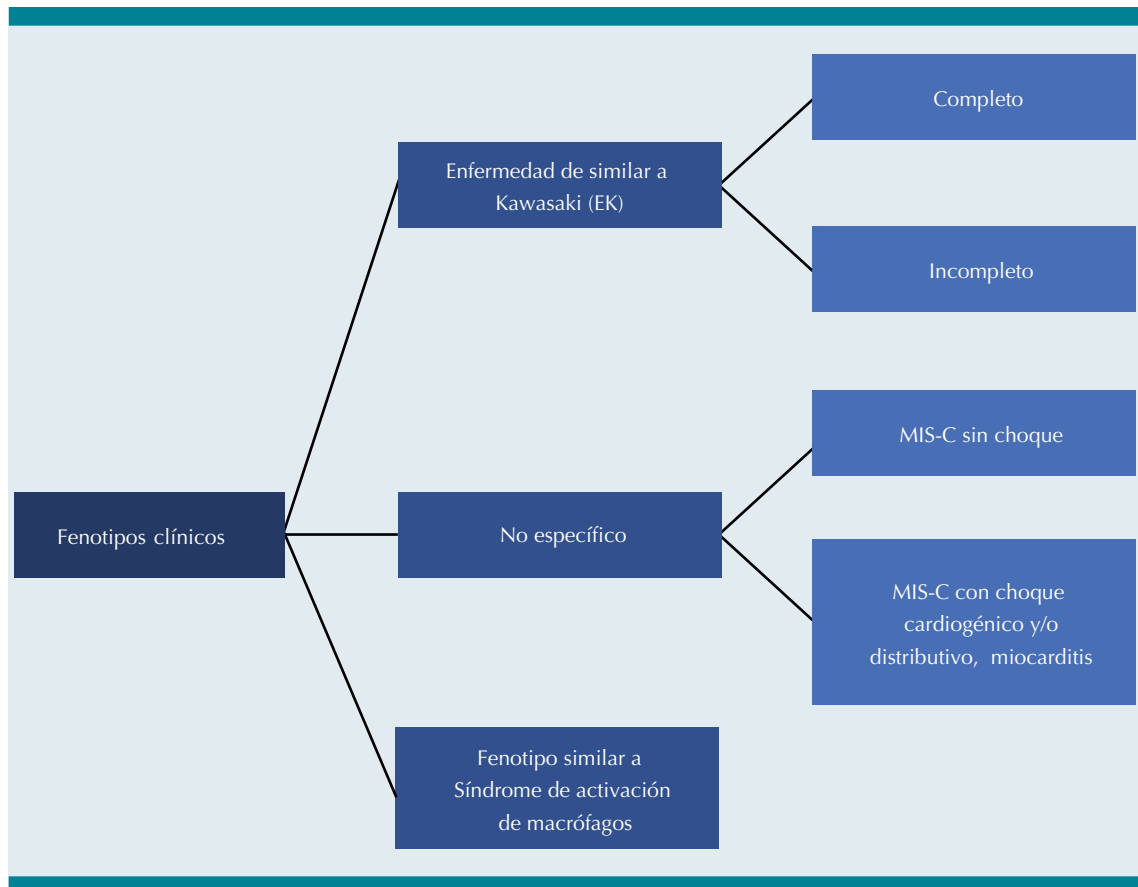


Figura 3. Clasificación de MIS-C.

Cuadro 1. Escala de gravedad en MIS-C /PIMS

Gravedad	Fármacos vasoactivos	Soporte respiratorio	Daño a órganos	Puntaje de VIS
Leve	No	Mínimo	Mínimo	Menor a 10
Moderado	No	Oxígeno suplementario	Leve	Menor o igual a 10
Grave	Sí	Soporte ventilatorio no invasivo o invasivo	Moderado o grave, incluyendo disfunción ventricular moderada o grave	Mayor a 10

por lo que el tratamiento debe ser individualizado. En estos momentos no hay disponibilidad de estudios de superioridad o comparativos entre tratamientos y aún hacen falta estudios para decidir el tratamiento óptimo.⁹ De acuerdo a

los estudios multicéntricos y experiencia de centros hospitalarios, el uso de medicamentos inmunomoduladores va de un 56% a 78%, en algunos centros alcanzando hasta un 100% de los casos, con resultados variables.^{9,10}

En la experiencia reportada por Felsenstein y cols., del Reino Unido, describen que la totalidad de sus pacientes recibieron algún tratamiento inmunomodulador, la mayoría asociado con agentes antimicrobianos y medidas de soporte.⁶

De manera general, el tratamiento tendrá varias etapas y deben de ser considerados los factores ya mencionados, por lo que se ha propuesto algunas medidas iniciales para decidir la hospitalización de los pacientes.

1. Algunos autores sugieren que un determinado grupo de pacientes con MIS-C /PIMS puede ser evaluado y tratado de manera ambulatoria, siempre y cuando se garantice un seguimiento estrecho, buena apariencia clínica, signos vitales estables y exploración física en parámetros normales. Además de mínimos signos de inflamación sistémica, sin evidencia de afección cardíaca; por lo que el paciente debe contar con niveles normales o ligeramente elevados de troponina y/o N-terminal pro-hormona del péptido cerebral natriurético (NT-proBNP), electrocardiograma y ecocardiograma normal.^{8,11}
2. Otro grupo de pacientes que se encuentran en abordaje por MIS-C /PIMS, deben ser hospitalizados si presentan los siguientes datos:
 - a) Signos vitales anormales, elevación de frecuencia cardíaca y/o respiratoria.
 - b) Datos de dificultad respiratoria.
 - c) Alteraciones en el estado mental, o déficit neurológico.
 - d) Evidencia de daño renal o hepático.
 - e) Marcadores de inflamación elevados, como una PCR mayor o igual a 10.0 mg/dL.

- f) Alteraciones en electrocardiograma, NT-proBNP, o troponina T.
3. Finalmente, los pacientes que debe ser ingresados de inmediato si presentan: estado de gravedad mayor y/o que presenten datos de choque, dificultad respiratoria grave, cambios neurológicos, deshidratación, o características de EK.

Otro concepto importante para el seguimiento y decisiones terapéuticas es el de MIS-C /PIMS refractario, el cual ha sido definido cuando el niño presenta fiebre persistente y/o involucro a órgano blanco a pesar de un tratamiento inmunomodulador inicial. También se ha planteado el concepto de falla a tratamiento como la persistencia de fiebre 48 horas posteriores al inicio del tratamiento de primera línea, o la recrudescencia de la fiebre 7 días después del inicio de la primera línea de tratamiento.^{11,12}

A continuación, revisaremos los principales fármacos inmunomoduladores empleados (**Cuadro 2 y Figura 4**):

A) Glucocorticoides

Los glucocorticoides esteroideos tienen una variedad de efectos antiinflamatorios, como lo son el bloqueo de vías de señalización de señales inflamatorias y la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias. También tienen efecto a nivel de la inmunidad celular, en la señalización y activación de linfocito T; por lo que debe ser utilizado en el momento adecuado para evitar un efecto inhibitorio de la respuesta inmune para controlar la replicación viral inicial.¹³

El uso de esteroides está basado en la experiencia para el tratamiento de las enfermedades con estado de hiperinflamación ya mencionadas; además de que se ha utilizado en pacientes adultos con COVID-19 grave y complicaciones hiper inflamatorias, como pacientes con hipoxe-

Cuadro 2. Resumen de fármacos utilizados en inmunomodulación de MIS-C /PIMS (continúa en la siguiente página)

Fármaco	Indicaciones	Dosis	Reacciones adversas	Precauciones
Inmunoglobulina humana intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2 e hiperinflamación en COVID-19 (MIS-C / PIMS). • Enfermedad de Kawasaki (relacionado o no a SARS-CoV-2) • Signos clínicos de enfermedad sistémica. • Miocarditis, choque distributivo/cardiogénico • Enfermedad de Kawasaki-like con evidencia de inflamación excesiva (ferritina > 700 ng/mL, PCR mayor 30g/dL, falla orgánica multisistémica) 	2 g/kg/dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Asociados a la velocidad de infusión • Cefalea • Urticaria • Dolor torácico • Elevación de la presión arterial • Anafilaxia 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar estado hídrico y función cardiaca en pacientes con choque • Valorar premedicación en caso de reacción adversa leve a moderada, con paracetamol o antihistamínico • Realizar infusión de acuerdo a peso
Esteroides	<ul style="list-style-type: none"> • MIS-C /PIMS leve • MIS-C /PIMS con choque distributivo o cardiogénico, especialmente en pacientes con altas dosis o múltiples inotrópicos o vasopresores • Pacientes con enfermedad de Kawasaki-like y datos de alto riesgo (menores de 1 año, PCR > 130 g/dL, Z-score > 2.5) 	<p>0.8-2 mg/kg/día</p> <p>Pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/dosis, con dosis máxima de 1 g (3 días)</p> <p>Pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/dosis, con dosis máxima de 1 g (3 días)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de Frecuencia cardiaca • Incremento de glucemia • Hipokalemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar niveles de glucosa • Vigilar la velocidad de infusión
Tocilizumab	En pacientes con evidencia de síndrome de liberación de citocinas, con refractariedad a IGIV, esteroides y anticoagulación Pacientes gravemente enfermos con falla multiorgánica asociado a SARS-CoV-2	<p>Dosis ajustada a peso**:</p> <p><30kg: 12 mg/kg/dosis vía intravenosa. Diluir en 50 ml con solución salina al 0.9%, administrar durante 1 hora</p> <p>>30kg: 8 mg/kg/dosis vía intravenosa. Diluir en 100 ml con solución salina al 0.9%, administrar durante 1 hora</p> <p>** Dosis máxima por infusión 800 mg</p>	<p>Neutropenia</p> <p>Trombocitopenia</p> <p>Riesgo incrementado de infecciones bacterianas y fúngicas.</p>	<p>Monitorizar pruebas de función hepática, biometría hemática completa y niveles de triglicéridos</p> <p>Se sugiere tener niveles de IL-6 antes de la administración y 24 hrs después</p>

Cuadro 2. Resumen de fármacos utilizados en inmunomodulación de MIS-C /PIMS (continuación)

Fármaco	Indicaciones	Dosis	Reacciones adversas	Precauciones
Infliximab	En pacientes con evidencia de síndrome de liberación de citocinas. Pacientes con MIS-C / PIMS similar a enfermedad de Kawasaki, con refractariedad al tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa	10 mg/kg vía intravenosa en dosis única	Anafilaxia Anemia Riesgo incrementado de infecciones bacterianas y fúngicas.	Se recomienda descartar infección por tuberculosis previo al inicio del medicamento Contar con biometría hemática basal y panel metabólico completo

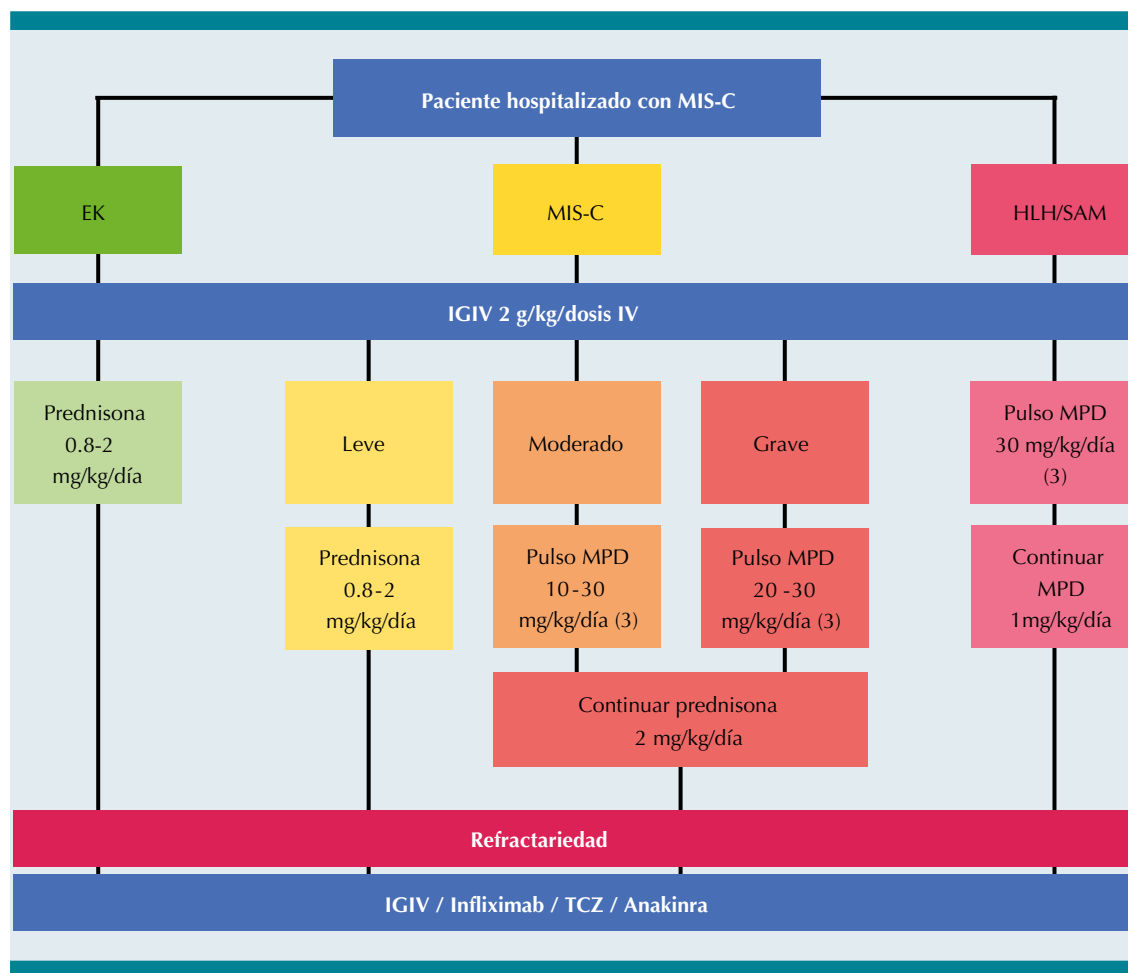


Figura 4. Flujograma de Tratamiento para MIS-C IGIV; Inmunoglobulina Intravenosa, MPD; Metilprednisolona, TCZ; Tocilizumab, Anti-TNF; anti-Factor de Necrosis Tisular.

mia y síndrome de dificultad respiratoria aguda, donde ha contribuido a disminuir la mortalidad y disminuir la progresión a ventilación mecánica y menor estancia hospitalaria.^{8,13}

El uso de esteroides en la población pediátrica, como parte del tratamiento de MIS-C /PIMS, se ha empleado en el 93% de los protocolos en EUA, pero sobre todo para los casos moderados o graves.¹⁴

En los pacientes con una presentación de EK grave o con alto riesgo de resistencia al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV), se recomienda la administración conjunta de esteroides. Esta asociación terapéutica se ha utilizado previamente en pacientes con alto riesgo de resistencia a la IGIV, en los casos de EK grave, con fiebre persistente o recrudescente después de 48 horas de la administración de IGIV, datos de SAM con hiperferritinemia mayor a 500 ng/mL, en pacientes con edad menor a 1 año, en pacientes con score de Kobayashi mayor o igual a 5, o la presencia de aneurismas coronarios o periféricos.¹⁵

Algunos factores que se han descrito como factores asociados a una presentación grave de EK asociada a COVID19 son la edad mayor de 5 años y niveles de Ferritina >1400 ng/ml, con un riesgo de progresión a falla cardíaca.⁵

En los pacientes con afección cardíaca hay una tendencia a utilizar esteroides, sobre todo en los pacientes con mayor compromiso clínico o en los que existe evidencia de daño cardíaco, ya que la resolución de los síntomas en estos pacientes fue más rápida.⁶

Los esquemas de esteroides utilizados son diversos, pero mencionaremos los más utilizados:

- Los pacientes con un fenotipo leve de MIS-C /PIMS, deben recibir esteroides, ya sea prednisona o prednisolona a dosis de

0.8-2mg/kg/día (máximo 60 mg/día), con un esquema de 5-7 días o hasta normalizar PCR; una vez normalizada la PCR se recomienda continuar con prednisona o prednisolona con descensos progresivos durante 2-3 semanas y suspender.

- En los pacientes con fenotipo moderado se recomienda el uso de al menos un pulso de metilprednisolona a dosis de 10-30 mg/kg/dosis, máximo 1 gramo al día. Si el paciente no mejorara se puede continuar la administración diaria hasta 3 pulsos de metilprednisolona y posteriormente continuar prednisona o prednisolona a dosis de 2mg/kg/día (máximo 60 mg/día), una vez que tengamos mejoría clínica, mejoría en los parámetros de laboratorio, normalización de PCR y estabilización cardíaca, se debe empezar el con descenso progresivo durante 6 a 8 semanas, hasta su suspensión.
- En los pacientes con fenotipo grave se recomienda el uso de pulsos de metilprednisolona a dosis de 20-30mg/kg/dosis durante 3 días consecutivos, máximo 1 gramo al día; posteriormente continuar prednisona o prednisolona a 2mg/kg/día, con descensos progresivos de esteroide de acuerdo a la evolución.
- Pacientes con fenotipo de HLH o SAM se recomienda el uso de pulsos de metilprednisolona a dosis de 30mg/kg por 3 días consecutivos, con una dosis máxima 1 gramo/ día y posteriormente continuar con metilprednisolona a 1 mg/kg vía intravenosa, que se irá disminuyendo de acuerdo a la respuesta clínica y paraclínica, en base a la valoración médica por Reumatología, Inmunología y/o Hematología.

Algunos efectos adversos para considerar con el uso de glucocorticoides son hipertensión arterial sistémica, retención de líquidos, hiperglicemia,

supresión adrenal, gastritis y sangrado gastrointestinal. Es importante monitorizar electrolitos y niveles de glucosa, así como cifras de presión arterial y vigilancia de otros procesos infecciosos.¹³

Una recomendación reciente en los pacientes con MIS-C /PIMS, bajo tratamiento con esteroides por más de 8 semanas, es el inicio de antibióticos empíricos profilácticos para evitar el riesgo de infecciones bacterianas sobreagradadas.¹²

B) Inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV)

La inmunoglobulina humana a dosis altas tiene un efecto inmunomodulador en estados de hiper-inflamación, con efectos a nivel de sistema inmune innato y adaptativo. Previamente se había demostrado su uso y beneficio en infecciones por otros coronavirus como SARS y MERS. Múltiples mecanismos anti-inflamatorios pueden modular la respuesta en pacientes con COVID-19, incluyendo unión y supresión de citocinas inflamatorias, unión a anticuerpos anti-idiotipo y unión a FcγR en células efectoras, inhibición de la activación del complemento, inducción de la expansión de linfocitos T reguladores, y regulación a la baja de células TH 17.^{13,16} Otro efecto benéfico de la IGIV es el bloqueo o neutralización del efecto inmuno patológico de autoanticuerpos, que se han descrito con potencial patogénico en pacientes con MIS-C /PIMS y EK, de acuerdo a lo reportado por Consiglio y col.¹⁷

Dove y col. describen que, en Estados Unidos de América, se recomienda la IGIV en el 98% de los centros, en 60% independiente de la gravedad del MIS-C /PIMS. En el 53% de los centros recomiendan una segunda dosis en casos de refractariedad, o persistencia de la fiebre a pesar de una dosis inicial de IGIV.⁵ En los pacientes que cumplen criterios de EK, la primera línea de tratamiento es IGIV a dosis altas (2g/kg/do), así como aspirina.²

En el caso de que los pacientes no cumplan criterios de EK, pero cumplan criterios de MIS-C /PIMS, la IGIV, está indicada como medicamento inmunomodulador a una dosis de 2 g/kg por vía intravenosa.² La duración de la fiebre después de la dosis de IGIV ha tenido un rango de 1-12 días, con mediana de 5 días, de acuerdo a lo reportado por Toubiana y cols.¹⁸

A pesar de la primera dosis de IGIV, algunos centros reportan que hasta el 62% requieren otro tratamiento inmunomodulador. En la serie de Felsenstein y cols. reportaron que solamente el 31% permaneció afebril después de una dosis de IGIV, el resto recibió una segunda dosis en combinación con esteroides o agentes biológicos.^{5,6} Existe ya evidencia que la combinación de IGIV con metilprednisolona a 0.8 mg/kg/día, en pacientes con miocarditis asociada a MIS-C /PIMS, presentan una recuperación de la función cardíaca más rápida y requieren menor tiempo en terapia intensiva, en comparación con los que se administra IGIV como monoterapia.¹¹

De manera general, de acuerdo al protocolo de Nueva York, se recomienda la IGIV en todo paciente hospitalizado con criterios de MIS-C /PIMS, EK completo e incompleto; por el beneficio anti inflamatorio y prevención de aneurismas coronarios, aunado al perfil de seguridad durante la administración del fármaco.⁸

Dentro de los efectos a vigilar son las reacciones de hipersensibilidad inmediatas y las reacciones secundarias asociadas a la velocidad de infusión, como cefalea, enrojecimiento, malestar, fiebre, y escalofríos. Estos efectos pueden ser corregidos con premedicación, así como disminuyendo la velocidad de infusión.¹³

Recientemente fue publicado un estudio retrospectivo en 111 niños con MIS-C /PIMS, en el cual se compararon los esquemas de tratamiento de IGIV como monoterapia vs la combinación de IGIV con metilprednisolona, encontrando una

falla al tratamiento del 51% en el grupo de monoterapia y de un 9% en el grupo combinado; en ambos grupos la dosis de IGIV fue de 2 g/kg. La dosis de esteroide osciló entre metilprednisolona de 0.8 a 1 mg/kg cada 12 horas; cuatro pacientes recibieron bolos de metilprednisolona de 15 a 30 mg/kg/día por 3 días. Basado en lo anterior se sugiere el tratamiento combinado con IGIV y esteroides, para más rápida disminución de la fiebre y mejor pronóstico, con menor riesgo de complicaciones agudas graves, como disfunción ventricular izquierda o necesidad de soporte hemodinámico.¹²

C) Terapia Biológica

Las terapias biológicas representan en este momento una alternativa de solución a diferentes problemas médicos, no solo desde el área diagnóstica, sino también desde el punto de vista terapéutico, los objetivos terapéuticos pueden ser muy diversos y adaptables, desde el bloqueo de citocinas y receptores extracelulares hasta lisis celulares inducidas.

Desde finales de los años 90's se han autorizado diferentes monoclonales con actividades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, con diferentes objetivos y que, inicialmente demostraron su seguridad y eficacia en modelos autoinmunes, principalmente artritis reumatoide y Artritis idiopática juvenil, pero que poco a poco han encontrado un lugar importante para el manejo de diferentes enfermedades en un contexto de autoinflamación o de autoinmunidad.

En modelos teóricos se ha propuesto el uso de diferentes grupos de estos fármacos, ya sea por mecanismo teórico o por uso incidental al tratar otras patologías, entre los que se incluyen:

1. Anti-IL-1, anakinra.
2. Bloqueadores de IL-6, siendo el principal representante tocilizumab.

3. Los anti-TNF, como el Infliximab y el Adalimumab.
4. Inhibidores de complemento, como eculizumab.
5. Y, de las terapias inmunomoduladoras no biológicas, los inhibidores de Janus kinasa (JAKs).¹⁹

En el metaanálisis realizado por Sood y cols. reportaron que el 19%, 141 de 752 de los pacientes recibieron medicamentos biológicos para el bloqueo de citocinas específicas. En los países de menor ingreso *per cápita* se utilizaron menos medicamentos biológicos en comparación con países desarrollados.²⁰

1) Anti IL-1, Anakinra

Anakinra es un fármaco monoclonal antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1). La familia de citocinas de IL-1 participan en una variedad de estados proinflamatorios, tanto en eventos infecciosos como inflamatorios. Entre las funciones de IL-1 β se incluyen el reclutamiento de expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, regulación al alza de prostaglandinas y de óxido nítrico, contribuyente a la hipotensión, fiebre, neutrofilia y elevación de reactantes de fase aguda. El tratamiento que inhibe IL-1, se utiliza para el manejo de síndromes autoinflamatorios, artritis idiopática juvenil sistémica, SAM y también se ha utilizado en pacientes con EK refractaria.^{5,13}

El uso de Anakinra está reservado para pacientes con MIS-C /PIMS refractario a IGIV y esteroide, con un estado de gravedad de moderado a grave. La dosis recomendada es de 6 a 8 mg/kg/día, e incluso, se ha propuesto la administración subcutánea en pacientes con cuadros leves. En algunos pacientes que han recibido Anakinra se ha demostrado la disminución de niveles de IL-1b. De la experiencia en EUA presentada por Dove y cols, se administró en el 70% de los

protocolos de pacientes con presentación grave y en el 13 % de los protocolos de pacientes con presentación moderada.^{14,21}

2) Anti-IL-6: Tocilizumab (TCZ)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de IL-6. Ésta es una citocina producida por células no hematopoyéticas y células mieloides, durante infecciones y en respuesta a daño tisular. Probablemente es un fármaco que sobresale por su uso en esta pandemia, realizando una búsqueda en PUB-MED con las palabras claves TOCILIZUMAB y COVID 19, en esta fecha, arrojó un total de 5704 resultados. Muchos de estos estudios realizados en población adulta (1125 resultados agregando como palabra clave PEDIATRIC).

El bloqueo de esta citocina se ha empleado en el tratamiento de artritis idiopática de inicio febril sistémico, así como para el tratamiento de síndrome de liberación de citocinas y SAM; los cuales presentan algunas características clínicas y fisiopatológicas compartidas con MIS-C /PIMS. En los pacientes con MIS-C /PIMS se ha descrito que del 80 a 100% de los pacientes estudiados tienen un incremento en los niveles de IL-6.^{5,13,22,23}

Las publicaciones son muy diversas, reportes de casos, series de casos y metaanálisis, con muchas variables como la dosis ponderal, el número de dosis, las variables de resultado consideradas y por tanto las conclusiones de los mismos. Si bien, algunas publicaciones tempranas consideraban pocos los beneficios cuantitativos, otros defienden los beneficios observados, y finalmente, aún más, se ha puesto en duda la validez de los resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis, por lo que la postura de algunos autores, incluyéndonos, los consideramos aún en proceso de investigación para definir el mejor escenario para considerar su uso.²⁴

Hasta el momento, en pocos pacientes con MIS-C /PIMS se ha utilizado el TCZ; la serie más grande reportada fue en Nueva York por Kaushik y colaboradores, quienes la aplicaron a 12 de 33 pacientes con niveles elevados de IL-6, los cuales fueron egresados por mejoría 32.²⁵

La experiencia en Latinoamérica reportada por Niño-Taravilla y cols, fue un caso con buena respuesta. El TCZ fue administrado en asociación con prednisona a 1 mg/kg/día, los autores sugieren su uso en los pacientes con un incremento en los marcadores bioquímicos de inflamación, y rápido empeoramiento.²⁶ Feldstein y cols, reportaron 14 aplicaciones de TCZ, que representa el 8% de los pacientes con inmunomodulación.¹⁰

Las dosis de TCZ recomendadas son las convencionales para población pediátrica en artritis idiopática juvenil de inicio febril sistémica; en caso de que haya una respuesta inadecuada se puede considerar aplicar una segunda dosis 12 horas después.²⁷

- 1) Menores de 30 kg: dosis de 12 mg/kg vía intravenosa diluido en 50 ml de solución salina, administrado en 1 hora.
- 2) Mayores de 30 kg: dosis de 8 mg/kg vía intravenosa diluido en 100 ml de solución salina y administrar en 1 hora.

Dosis Máxima: 800 mg.

Es importante vigilar y monitorizar los efectos del fármaco, ya que uno de los efectos secundarios más reportados son la neutropenia y trombocitopenia, así como elevación de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa o el incremento de infecciones.¹³

Nuestra sugerencia, sería considerar la aplicación a los pacientes clasificados como Graves

(como en los casos de tormenta de citocinas) o con evolución rápidamente progresiva o con pobre respuesta al uso de esteroides, GGIV y terapia anticoagulante.

3) Anti-Factor de Necrosis Tumoral (TNF)

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une con gran afinidad al TNF- α y se utiliza para pacientes pediátricos con artritis Idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. La recomendación del Infliximab está basada en la experiencia de los fármacos utilizados en casos de EK graves o resistentes a IGIV, ya que está demostrado que los pacientes con EK tienen niveles elevados de citocinas proinflamatorias como TNF- α . También se han encontrado mayores niveles en pacientes con aneurismas y el uso en ese grupo de pacientes refractarios ha tenido una buena respuesta clínica.^{8,28}

Recientemente Abdel-Haq y cols. reportaron la experiencia con Infliximab en MIS-C /PIMS, en 12 pacientes de un total de 33 niños. La dosis fue administrada en casos con fiebre persistente y estado de inflamación grave con incremento de marcadores inflamatorios, disfunción miocárdica grave y 5 de los pacientes tenían dilatación coronaria. Un punto importante para considerar es que la dosis de Infliximab fue administrada de manera temprana entre el día 2 a 6 después de la primera dosis de IGIV, con un fenotipo clínico de EK en el 46% de estos pacientes. La dosis utilizada fue de 10 mg/Kg, además de tratamiento con aspirina a dosis de 30-50mg/kg hasta remisión de la fiebre durante 48 a 72 hrs, continuando con dosis baja de aspirina de 3 a 5mg/kg. Todos los pacientes tuvieron una evolución favorable con remisión de la fiebre, mejoría de función cardiaca y mejoría de la dilatación de arterias coronarias; todos los pacientes fueron egresados estables, sin eventos adversos reportados secundarios al uso del monoclonal.²⁹

Estudios de seguimiento y tratamiento al egreso

De acuerdo con la información reportada, aun no hay un plan estandarizado para el seguimiento de los pacientes. En algunos centros se ha establecido hacer un seguimiento de acuerdo a las recomendaciones para la EK. Es recomendable hacer un seguimiento y monitorización constante durante el tratamiento inmunomodulador por lo que se recomienda lo siguiente:⁸

Durante la estancia en terapia intensiva pediátrica:

- Niveles de NT-proBNP y troponina T cada 48 horas.
- Electrocardiograma y ecocardiograma cada semana.

Durante la estancia en sala general:

- Niveles de NT-proBNP y troponina cada semana.
- Electrocardiograma semanal.
- Ecocardiograma cada 2 semanas.

Recomendaciones de egreso:

Al egreso, la mayoría de los pacientes debe continuar con ácido acetil salicílico a 5 mg/kg/día, máximos 80mg diarios, a excepción de los pacientes que estén en algún otro esquema de anticoagulación o que tengan contraindicación para el uso del medicamento.

Es importante tener una cita de seguimiento en período de 2 semanas después del alta con cardiólogo, reumatólogo o inmunólogo pediátra, infectólogo y hematólogo. Algunos centros proponen cita de control a la semana o incluso hasta 1 mes después del egreso; todo dependerá de la estabilidad del paciente, sus condiciones al egreso y la gravedad de la enfermedad. En esa cita de seguimiento inicial se debe hacer

una valoración clínica, ajuste de tratamiento y programar citas subsecuentes.¹⁴

CONCLUSIONES

Actualmente sigue siendo un reto el tratamiento para esta nueva entidad MIS-C /PIMS, con hiperinflamación secundaria al virus SARS-CoV2, por lo que el conocimiento de la fisiopatología y las repercusiones a nivel del sistema inmune son fundamentales para lograr controlar estas manifestaciones. El diagnóstico y la sospecha clínica temprana son la clave para el inicio oportuno de los medicamentos inmunomoduladores. Se requiere un equipo multidisciplinario para tomar la mejor decisión terapéutica y evitar complicaciones. El uso de fármacos inmunomoduladores de manera oportuna ha ayudado a que el ingreso y la necesidad de terapia intensiva sea menor, así como estancias hospitalarias más cortas, sobre todo en los pacientes que se ha iniciado de manera temprana la IGIV. Es importante tener en cuenta el espectro de manifestaciones y alteraciones en el sistema inmune que han repercutido en esta entidad, por lo que aún se podría explorar y proponer el bloqueo de otras vías de inflamación con el fin de detener la tormenta de citocinas y la hiperinflamación; estamos todavía frente a un panorama con muchas preguntas por resolver, tratando de lograr el control de las manifestaciones y disminuir la morbimortalidad secundaria.

REFERENCIAS

- Buonsenso D, Riitano F, Valentini P. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Related With SARS-CoV-2: Immunological Similarities With Acute Rheumatic Fever and Toxic Shock Syndrome. *Front Pediatr.* 2020;8(September):1-5.
- Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C /PIMS) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children.* 2020;7(7):69.
- Lawrensia S, Henrina J, Wijaya E, Suciadi LP, Saboe A, Cool CJ. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(11):2077-85.
- Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Arditi M, Bahar I. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv.* 2020;1:1-6.
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume 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(8):999-1006.
- Felsenstein S, Willis E, Lythgoe H, McCann L, Cleary A, Mahmood K, et al. Presentation, Treatment Response and Short-Term Outcomes in Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *J Clin Med.* 2020;9(10):3293.
- Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19-21.
- Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City. *Pediatr Crit Care Med.* 2020 Sep 29;Publish Ah:1-14.
- Elias MD, McCrindle BW, Larios G, Choueiter NF, Dahdah N, Harahsheh AS, et al. Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19: A Survey From the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open.* 2020;2(6):632-40.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):334-46.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. Vol. 72, *Arthritis and Rheumatology.* 2020. 1791-1805 p.
- Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA.* 2021;1-10.
- Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, Connelly JA, Loi MM, El Chebib H, et al. Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute Coronavirus Disease 2019 in Pediatric Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Dec 31;9(6):716-37.
- Dove ML, Jaggi P, Kelleman M, Abuali M, Ang JY, Ballan W, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Survey of Protocols for Early Hospital Evaluation and Management Matthew. *J Pediatr.* 2021;229(February):33-40.

15. De Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease-the SHARE initiative. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(4):672-82.
16. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clin Immunol*. 2020 Jul;216:108459. doi: 10.1016/j.clim.2020.108459
17. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-981.e7.
18. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. 2020;1-7.
19. Shukur Wasman Smail, Muhammad Saeed, Twana alkasalias, Zhikal Omar Khudhur Delan Ameen Younus, Mustafa Fahmi Rajab, Wayel Habib Abdulahad, Hafiz Iftikhar Hus-sain, Kamal Niaz MS. Inflammation, immunity and potential target therapy of SARS-COV-2: a total scale analysis review. *Food Chem Toxicol*. 2021
20. Sood M, Sharma S, Sood I, Sharma K, Kaushik A. Emerging Evidence on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review with Meta-analysis. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(1):38-47.
21. Calò Carducci FI, De Ioris MA, Agrati C, Carsetti R, Perrotta D, D'Argenio P, et al. Hyperinflammation in Two Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Infected Adolescents Successfully Treated With the Interleukin-1 Inhibitor Anakinra and Glucocorticoids. *Front Pediatr*. 2020;8(November):1-6.
22. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C /PIMS) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23;101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
23. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1824-36.
24. Wurth R, Hajdenberg M, Barrera FJ, Shekhar S, Gharib OAM, Porter F, et al. Scoping review of COVID-19- related systematic reviews and meta- analyses : can we really have confidence in their results ? *Postgr Med J Epub*. 2021;1-8.
25. Shubhi Kaushik, MBBS1,* , Scott I. Aydin, MD1, 2,* , Kim R. Derespina, MD3, PrernaB.Bansal, MD2, Shanna Kowalsky D, Rebecca Trachtman, MD5, JenniferK.Gillen, MD1, Michelle M. Perez, MD3, Sara H. Soshnick, DO, MS3, Edward E. Conway, Jr., MD6, Asher Bercow, MD6, HowardS.Seiden, MD2, Robert H.Pass, MD2, Henry M. Ushay, MD, PhD3, George Ofori-Amanfo, MD1, 2, and Shivanand 7, Objective. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C / PIMS): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020;224:24-9.
26. Niño-Taravilla C, Espinosa-Vielma YP, Otaola-Arca H, Poli-Harlowe C, Tapia LI, Ortiz-Fritz P. Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 treated with tocilizumab. *Pediatr Rep*. 2020;12(3):142-8.
27. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig*. 2020 Jun 26;40(6):511-8.
28. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
29. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, et al. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(5):1581-1591