

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS)



Alberto García-Salido^{a,b,*}, Jordi Antón^{c,d}, José David Martínez-Pajares^{e,f}, Gemma Giralt Garcia^{g,h}, Borja Gómez Cortés^{i,j}, Alfredo Tagarro^{k,l} y Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2[◇]

^a Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP)

^b Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^c Sociedad Española de Reumatología pediátrica (SERPE)

^d Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD), Barcelona, España

^e Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria (SEPHO)

^f Unidad de Pediatría, Hospital de Antequera, Área Sanitaria Norte de Málaga, Málaga, España

^g Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPC)

^h Hospital Universitario Hospital Vall d'Hebron, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

ⁱ Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP)

^j Servicio de Urgencias de Pediatría. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

^k Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

^l Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Sofía, Unidad Pediátrica de Investigación y Ensayos Clínicos (UPIC), Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (IMAS12), Madrid, España

Recibido el 12 de agosto de 2020; aceptado el 15 de septiembre de 2020

Disponible en Internet el 31 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Síndrome inflamatorio multisistémico; Pediatría; SARS-CoV-2

Resumen Se ha descrito un nuevo síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2. Este cuadro presenta una expresividad clínica variable y se asocia a infección activa o reciente por SARS-CoV-2. En este documento se revisa la literatura existente por parte de un grupo multidisciplinar de especialistas pediátricos. Posteriormente, se realizan recomendaciones sobre estabilización, diagnóstico y tratamiento de este síndrome.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: citopensis@yahoo.es (A. García-Salido).

◇ Los miembros del Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 se presentan en [anexo 1](#).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.09.005>

1695-4033/© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Multisystem
inflammatory
syndrome;
Paediatrics;
SARS-CoV-2

Spanish consensus document on diagnosis, stabilisation and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS)

Abstract A new paediatric multisystem inflammatory syndrome, linked to SARS-CoV-2, has been described. The clinical picture is variable and is associated with an active or recent infection due to SARS-CoV-2. A review of the existing literature by a multidisciplinary group of paediatric specialists is presented in this document. Later, they make recommendations on the stabilisation, diagnosis, and treatment of this syndrome.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Es sabido que la infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en población pediátrica cursa de forma general de manera leve^{1,2}. En España, los pacientes pediátricos menores de 15 años han supuesto un 0,4% de los ingresos hospitalarios, un 0,7% de los ingresados en cuidados intensivos y un 0,15 por 1.000 de los fallecidos¹. A pesar de esto, a principios de mayo del 2020 se describe un número limitado de niños con un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable³. Este muestra rasgos clínicos y analíticos similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki (EK), el síndrome de shock tóxico (SST) o síndromes de activación macrofágica (SAM)⁴⁻⁷. Organismos oficiales como los Centros para el Control de Enfermedades de EE. UU., la Organización Mundial de la Salud, o el Colegio Real de Pediatría de Reino Unido definieron las características generales de este proceso⁵⁻⁷.

Este nuevo síndrome parece asociarse con infección activa o reciente por SARS-CoV-2. La mayoría presenta serología IgG positiva y aumento de biomarcadores de inflamación, lo que sugiere disregulación inmunitaria más que efecto patogénico directo por el virus^{6,7}. En este documento se utilizará la denominación «síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2» o SIM-PedS para hacer referencia a este nuevo cuadro clínico.

Definiciones y diagnóstico diferencial

La definición de SIM-PedS difiere ligeramente entre distintos organismos sanitarios (tabla 1)⁴⁻⁶. Se debe considerar en áreas con alta incidencia actual o reciente de transmisión o enfermedad por SARS-CoV-2⁸. En relación con la EK, muestra semejanza con sus diversos espectros clínicos (EK clásica o completa, EK incompleta, EK con shock-KDSS). Tal es así que algunos expertos recomiendan considerar el SIM-PedS en aquellos pacientes que cumplan los criterios de EK en alguna de sus formas⁹.

Son datos de especial interés en la sospecha de SIM-PedS: criterios de EK completa o incompleta de cualquier edad, presencia de síntomas gastrointestinales (vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea), reactantes de fase aguda elevados, shock, hipotensión, disfunción miocárdica, linfopenia, anemia, trombocitopenia, shock, hipotensión y disfunción miocárdica (tabla 2)¹⁰.

En el diagnóstico diferencial se deben considerar siempre los siguientes procesos:

- Sepsis de causa bacteriana.
- Infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, sarampión en población no inmunizada).
- Abdomen agudo.
- SST estreptocócico o estafilocócico.
- Miocarditis por otros microorganismos.
- EK no relacionada con SARS-CoV-2.
- Reacción de hipersensibilidad a fármacos (síndrome de Stevens Johnson).
- Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica y otras enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes).
- Linfocitosis hemofagocítica primarias o secundarias (SAM).

Asistencia y estabilización inicial

La asistencia y la estabilización inicial se basarán en la aproximación ABCDE. La vía aérea habitualmente se encontrará permeable, salvo alteración del nivel de consciencia. Se administrará oxígeno suplementario acorde con las necesidades del paciente. Se monitorizará la saturación de oxígeno (SatO₂) y, si está disponible, el dióxido de carbónico espirado (EtCO₂). Se preparará material y medicación para secuencia rápida de intubación.

Se monitorizará la frecuencia respiratoria (FR), siendo la taquipnea sin dificultad respiratoria algo posible (compensatoria de la acidosis metabólica del shock). Se debe descartar infección pulmonar o edema pulmonar de causa cardiogénica. Se registrarán presión arterial, la frecuencia cardíaca (FC) y la perfusión periférica (relleno capilar, temperatura y coloración cutánea, calidad del pulso). Se canalizará una vía periférica (idealmente 2). Se considerará canalizar vía intraósea si no se logra. En la figura 1 se describe el abordaje hemodinámico recomendado. Es obligado valorar nivel de consciencia, pupilas, glucemia y presencia de dolor. También la presencia de exantemas, petequias y determinar la temperatura¹¹.

Todo paciente con sospecha clínica de SIM-PedS será trasladado a un centro hospitalario que permita su abordaje multidisciplinar. En los casos graves, será recomendable el

Tabla 1 Definiciones de SIM-PedS por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH)

OMS	<p>Paciente < 19 años con fiebre > 3 días y 2 de los criterios siguientes: Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies) Hipotensión o shock Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-pro-BNP) Evidencia de coagulopatía (alteración de TP, TTPa o valores elevados de dímeros D) Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal) Y valores elevados de marcadores de inflamación (elevación de VSG, PCR o PCT) Y ninguna otra causa microbiológica evidente de inflamación, incluida la sepsis bacteriana y los síndromes de shock tóxico estafilocócico o estreptocócico Y evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto probable con un caso de COVID-19</p>
CDC	<p>Paciente < 21 años con fiebre > 24 h Y evidencia de enfermedad grave que precise hospitalización con afectación de > 2 órganos o sistemas (cardíaco, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico) signos de respuesta inflamatoria (elevación de PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, dímero D, ferritina, LDH o IL-6, neutrofilia, linfopenia o descenso de cifra de albúmina) Y exclusión de otros diagnósticos alternativos Y evidencia de COVID-19 reciente o actual (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o con contacto con caso de COVID-19 en las últimas 4 semanas</p>
RCPCH, UK	<p>Fiebre persistente Y signos de respuesta inflamatoria (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia) Y evidencia de disfunción orgánica o multiorgánica (shock, cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal o neurológica), con características adicionales (ver tabla en la definición de caso). Puede incluir diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta Y exclusión de otras causas infecciosas, incluyendo sepsis bacteriana, shock tóxico estreptocócico o estafilocócico e infecciones asociadas a miocarditis como enterovirus La RT-PCR para COVID-19 puede ser positiva o negativa</p>

COVID: del inglés *coronaVirus disease*; IL-6: interleucina 6; LDH: lactato deshidrogenasa; NT-pro-BNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RT-PCR: del inglés *reverse transcription-polymerase chain reaction*; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 2 Datos clínicos y analíticos observados con mayor frecuencia

Datos clínicos

Fiebre casi 100% de los casos; fiebre > 3 días (una fiebre de corta evolución no lo descarta)
Síntomas digestivos (> 50%): dolor abdominal, vómitos, diarrea
Exantema (eritrodermia escarlatiniforme, eritema multiforme, livedo reticularis), conjuntivitis no exudativa, alteraciones mucosas, edemas periféricos (>2/3 de los pacientes)
Shock, taquicardia, hipotensión, hipoperfusión (alrededor de la mitad de los pacientes)
Cefalea, meningismo, confusión (10-20%)
Síntomas respiratorios: tos, disnea (30-60%)

Datos analíticos

Hemograma: leucocitosis con linfopenia, neutrofilia y trombocitopenia
Marcadores de inflamación: elevación de PCR, VSG, ferritina, fibrinógeno, LDH, IL-6. PCT normal o elevada (en ausencia de infección bacteriana)
Coagulación: fibrinógeno, dímero D elevado
Bioquímica: hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de transaminasas (ALT, AST)
Marcadores cardíacos: NT-pro-BNP muy elevado (> 200 ng/l), elevación de enzimas miocárdicas (troponina-I, CPK-MB)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato transaminasa; CPK-MB: creatina-fosfocinasa; IL-6: interleucina 6; LDH: lactato deshidrogenasa; NT-pro-BNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; TP: tiempo de Protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; VSG: velocidad de sedimentación globular.

traslado a un centro con Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)^{4-6,12}.

Pruebas complementarias no vinculadas a SARS-CoV-2

Se deben descartar otras causas infecciosas potencialmente causantes del cuadro clínico. En la [tabla 3](#) se muestran las pruebas complementarias recomendadas y las alteraciones más habituales en pacientes con sospecha de SIM-PedS¹⁰⁻¹³. Linfopenia, anemia y trombocitopenia, con valores más elevados de ferritina, LDH y dímero D (DD) se han observado en pacientes con shock¹⁰. En el caso de los aneurismas coronarios, se han descrito leucocitosis y linfopenia más intensas con elevación de proteína C reactiva (PCR)^{10-13,14}.

En comparación con la EK o el SST, los pacientes con SIM-PedS presentan habitualmente mayor elevación de parámetros inflamatorios¹⁰. De forma específica, comparado con la EK clásica, este síndrome se relaciona con valores más altos de PCR, ferritina, citocinas inflamatorias y porción N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-pro-BNP), y con una mayor frecuencia de linfopenia y trombocitopenia, sin diferencias en los niveles de DD¹⁴⁻¹⁷.

Es común también un aumento de la ratio neutrófilo/linfocito. Se observa disminución de linfocitos CD4+, CD8+ y natural killers (NK). Dicho fenómeno podría estar en relación con la infiltración del tejido extracelular por parte de estas células leucocitarias pertenecientes al sistema inmunitario innato¹⁸. Con relación a las citocinas, se puede observar elevación de la interleucina (IL)-1 en su forma soluble (IL-1-beta) e IL-6¹⁹⁻²¹.

Pruebas complementarias vinculadas a SARS-CoV-2

La mayoría de los pacientes con SIM-PedS presentan positividad para algún tipo de prueba diagnóstica de infección aguda o pasada por SARS-CoV-2. En todo paciente con sospecha de SIM-Peds se recomienda realizar como mínimo una toma de muestra respiratoria para realización de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). En general, se acepta que la mayor sensibilidad en la enfermedad por SARS-CoV-2 es el lavado broncoalveolar o el aspirado bronquial. Otras muestras aceptables son el frotis nasofaríngeo, el lavado nasal o el frotis faríngeo^{22,23}. En caso de resultar negativa, y si existe una sospecha clínica elevada, se recomienda repetir en las 24-48 h siguientes. En el caso de empeoramiento clínico que suponga la necesidad de ventilación mecánica invasiva, se recomienda obtener muestra de aspirado traqueal²².

Además, se recomienda realizar siempre serología independientemente de la RT-PCR. El rendimiento será superior una vez pasados un mínimo de 10 días desde el primer signo o síntoma. En el caso de RT-PCR negativa con serología negativa y alta sospecha clínica, se recomienda repetir serología a las 3-4 semanas del ingreso. Se ha descrito que un 26-55% de los pacientes con SIM-PedS tienen RT-PCR positiva y hasta un 90% serología IgG positiva¹⁰⁻¹⁷. Se pueden detectar anticuerpos a partir de los 10-15 días desde el contagio,

alcanzando la mayor seroconversión acumulada en torno a los 16-21 días^{22,23}.

Pruebas de imagen

La radiografía o ecografía torácica se indicarán en caso de sintomatología respiratoria o para localizar dispositivos (tubo endotraqueal o catéter central)²⁴. La radiografía de tórax puede mostrar alteraciones en un elevado porcentaje de casos⁸⁻²⁵. Se ha descrito imagen neumónica con infiltrados, condensaciones parcheadas, en vidrio esmerilado o patrón intersticial, atelectasias o derrame pleural. En la ecografía torácica se pueden observar patrones de neumonía o aumento del agua pulmonar. La tomografía computarizada (TC) torácica no se recomienda de rutina, excepto en neumonía complicada, mala evolución o en paciente inmunocomprometido.

Se realizará ecografía o TC abdominal si existe clínica abdominal indicativa de abdomen agudo, para detectar complicaciones y la necesidad de cirugía. Está descrita la presencia de ileocolitis.

Pruebas complementarias vinculadas a la función cardíaca

Se recomienda la realización de ecocardiografía a todos los pacientes con SIM-PedS. En las formas leves, no es habitual la presencia de alteraciones ecocardiográficas. En las formas más graves, se ha descrito disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, disfunción del ventrículo derecho, insuficiencia mitral, derrame pericárdico y dilatación o aneurismas de las arterias coronarias (AC)¹³. La evaluación de las AC incluye la determinación del Z-score y la clasificación según el Consenso Nacional de la Enfermedad de Kawasaki²⁶. A su vez, un porcentaje elevado presenta elevación de troponina I o T (55-68%) y BNP/NT-pro-BNP (83-100%), con cifras significativamente mayores en aquellos que desarrollan shock^{3,10-19}.

El electrocardiograma generalmente es inespecífico. Puede mostrar alteraciones indicativas de afectación miocárdica como voltajes bajos, anomalías del segmento ST y onda T o intervalo QTc prolongado. Se han descrito diversos grados de bloqueo auriculoventricular, arritmias supraventriculares y ventriculares⁹⁻¹³. En cuanto a la resonancia magnética cardíaca, no está indicada en el periodo agudo. Se debe valorar su realización con base en la sospecha de afectación cardíaca, la seguridad durante su realización y la disponibilidad en el centro.

Hospitalización y seguimiento

Todo paciente con sospecha de SIM-PedS debe ser ingresado en planta de hospitalización para observación y tratamiento, si procede. Se priorizará que el personal sanitario que esté en contacto con el paciente sea el mínimo necesario. Utilizará, como mínimo, mascarilla FFP2, bata desechable, guantes y protección ocular hasta al menos una segunda RT-PCR negativa. Un elevado porcentaje de pacientes tendrán una prueba RT-PCR negativa. Esto indicaría una baja o nula contagiosidad. En casos de posible de infección activa aún con RT-PCR negativa, se realizará una segunda RT-PCR. Se

Algoritmo de manejo hemodinámico

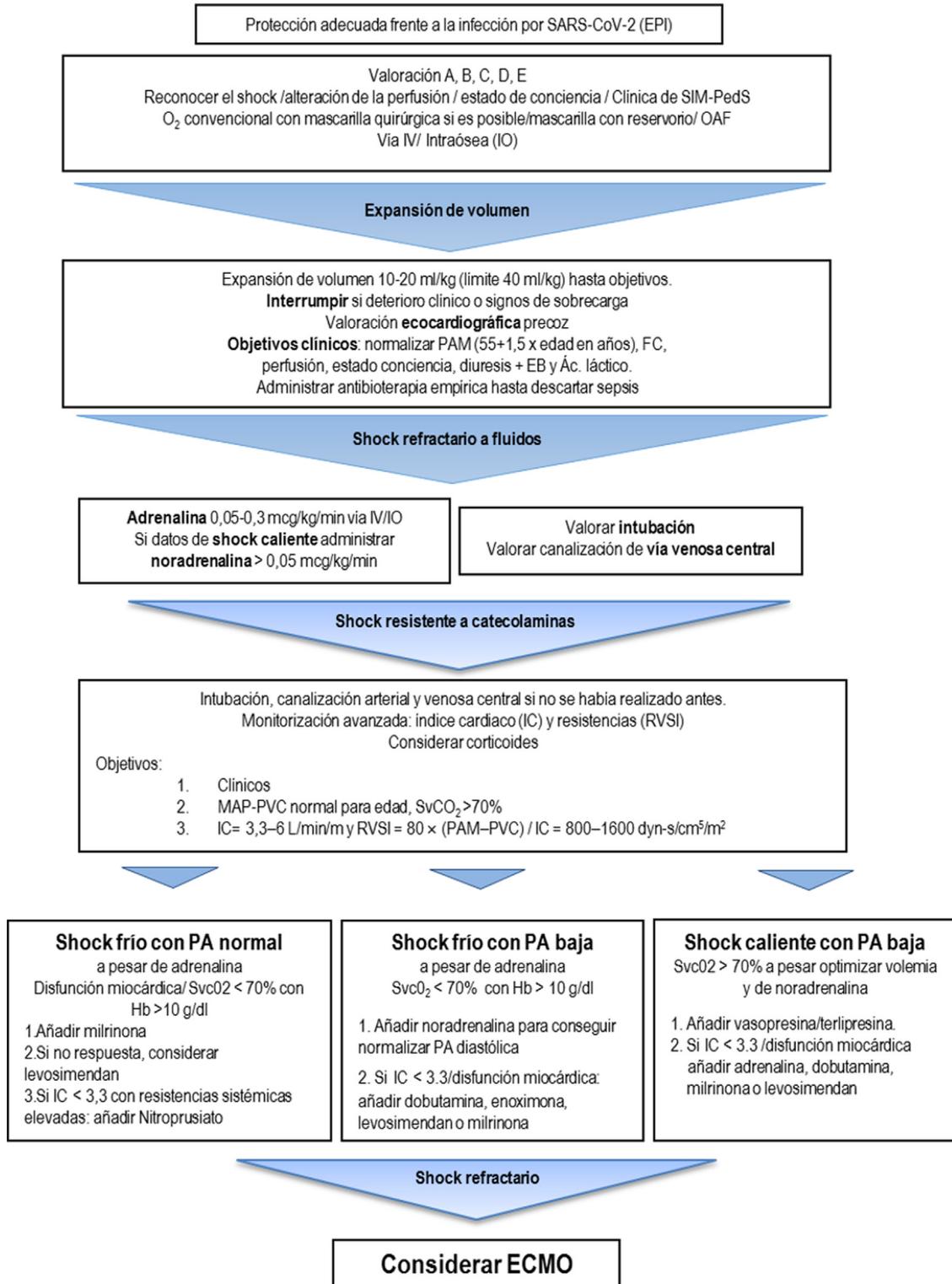


Figura 1 Algoritmo de manejo hemodinámico en el SIM-PedS. EB: exceso de bases; ECMO: circulación por membrana extracorpórea; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; IC: índice cardiaco; IV: intravenoso, PAS: presión arterial sistólica; OAF: oxigenoterapia de alto flujo; PAM: presión arterial media; PVC: presión venosa central; RVSI: índice de resistencia sistémicas; SvCO₂: saturación venosa central.

Modificada de American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Critical Care Medicine 2017;45:1062-1093.

Tabla 3 Pruebas complementarias recomendadas y alteraciones más habituales

Prueba	Alteración
<i>Hemograma</i>	Leucocitosis (habitualmente < 20.000/mm ³) con linfopenia Anemia variable Trombocitopenia leve (normalmente > 50.000/mm ³)
<i>Ionograma</i>	Hiponatremia
<i>Bioquímica hepática y albúmina</i>	Aumento de transaminasas Hipoalbuminemia
<i>Bioquímica cardíaca^a</i>	Aumento de pro-BNP (> 35 pg/ml) o NT-pro-BNP (> 125 pg/ml) y troponina ultrasensible (> 14 ng/l)
<i>Gasometría</i>	Acidosis metabólica/respiratoria, según estado clínico
<i>Marcadores inflamatorios^a</i>	Elevación de PCR (> 20 mg/l), PCT (> 0,5 µg/ml), IL-6 (> 8,5 pg/ml) y ferritina (> 120 mg/dl)
<i>Estudio de coagulación</i>	Aumento de fibrinógeno (> 400 mg/dl) Aumento significativo del dímero D (> 500 ng/ml) TP/TPPa alterados
<i>Hemocultivo</i>	Generalmente negativos
<i>Otros</i>	Coinfecciones
Urocultivo	
PCR en aspirado nasal para patógenos respiratorios	
Cultivo de heces/PCR patógenos en heces	

IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

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



Figura 2 Tratamiento y seguimiento hospitalario del paciente con SIM-PeDS.

resumen las recomendaciones de aislamiento, monitorización y tratamiento en la [figura 2](#).

Paciente crítico

En caso de requerir ingreso en la UCIP se ingresará en una habitación aislada, preferentemente con presión negativa²⁷. Si se requieren maniobras que produzcan aerosoles, se

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

El paciente estará acompañado de un familiar o cuidador que seguirá las medidas de aislamiento e higiene que se le indiquen y que llevará, como mínimo, mascarilla quirúrgica, bata y guantes. Si los resultados de RT-PCR resultan

negativos, se valorará modificar las medidas de protección, manteniendo siempre el aislamiento por contacto y por gotas.

Se realizará la monitorización habitual establecida para los pacientes ingresados en la UCIP, en función de su situación y gravedad. En los casos graves, se valorará realizar una canalización arterial y venosa central precoces²⁸.

Soporte respiratorio

Se ha descrito afectación respiratoria hasta en un 70% de casos y el requerimiento de soporte respiratorio habitualmente se relaciona con la repercusión cardiaca o hemodinámica²⁴. Se administrará oxigenoterapia mediante gafas nasales cubiertas con mascarilla quirúrgica para mantener la SatO₂ entre 94-98%. Si por la situación clínica o gasométrica la oxigenoterapia no fuera suficiente, se valorará el uso de oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o de ventilación no invasiva (VNI). Siempre debe hacerse con las medidas de aislamiento y protección adecuadas.

Si hay hipoxemia sin hipercapnia, considerar iniciar OAF.

Si la OAF no es efectiva o como alternativa a esta, iniciar VNI con CPAP, con mascarilla buconasal, facial total o Helmet (este último es el modo más estanco). Si existe hipercapnia asociada, valorar el uso de bilevel positive airway pressure (BIPAP, o presión positiva en 2 niveles en vía aérea)²⁹.

Si no hay una mejoría clara de los parámetros clínicos (FC, FR, dificultad respiratoria) y de oxigenación (PaO₂/FiO₂, SatO₂/FiO₂) en las primeras horas, se recomienda intubación precoz. Además, se valorará intubación precoz si existe deterioro del estado de consciencia o shock refractario a fluidos o resistente a catecolaminas²⁹. Se recomiendan los siguientes parámetros iniciales de asistencia: volumen tidal de 4-8 ml/kg, búsqueda de presión positiva al final de la espiración óptima para lograr un reclutamiento adecuado, presiones mesetas menores de 30 cmH₂O y drive pressure menor de 15 cmH₂O²². Si evoluciona a un síndrome de distrés respiratorio agudo moderado-severo, se seguirán las recomendaciones de ventilación protectora con hipercapnia permisiva, uso de prono y de bloqueo neuromuscular. Se reserva el óxido nítrico para situaciones de hipoxemia refractaria, especialmente si está asociada a hipertensión pulmonar³⁰.

Soporte hemodinámico

La inestabilidad hemodinámica se encontrará habitualmente relacionada con shock vasopléjico o disfunción cardiaca^{5,31}. Los abordajes recomendados y los objetivos del tratamiento hemodinámico se resumen en la [figura 1](#)¹¹. En la disfunción cardiaca, además de adrenalina, valorar asociar milrinona o si es moderada/grave, levosimendán.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento inmunomodulador se usará de forma escalonada, constituyendo la primera línea la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o los corticoides²⁴⁻³². En casos graves o sin respuesta, se recomienda combinarlos.

Tratamiento inmunomodulador

Inmunoglobulina intravenosa

La IGIV se utiliza en dosis de 2 g/kg, sobre todo en casos que cumplen criterios de EK o de SST¹²⁻¹⁷. En caso de inestabilidad hemodinámica se podrá administrar 1 g/kg/día durante 2 días. Se consideraría la administración de una segunda dosis a las 36 h de la primera ante la persistencia de fiebre¹⁷⁻³¹.

Corticoides sistémicos

La administración de corticoides por vía intravenosa estaría indicada tanto como primer escalón como para en pacientes que no respondan a una primera dosis de IGIV. Se debe considerar su uso precoz ante factores de riesgo para la presencia de aneurismas coronarios o criterios analíticos compatibles con SAM²⁰⁻²⁶.

- Formas leves-moderadas: metilprednisolona por vía intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días y suspender. En aquellos casos que requieren un tratamiento de 6 o más días o bien persiste clínica o biomarcadores de inflamación elevados, se realizará paso posterior a prednisona oral y reducción progresiva en 2-3 semanas.
- Formas graves (shock, especialmente si requieren altas dosis de inotrópicos/vasopresores): metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días o metilprednisolona intravenosa 30 mg/kg/día durante 1-3 días (máximo 1 g). Se continuará en caso de buena respuesta con prednisona por vía oral a 1-2 mg/kg/día, con disminución progresiva hasta normalización de los parámetros inflamatorios.
- Formas Kawasaki-like: asociar corticoides juntamente con la IGIV en los pacientes de alto riesgo de resistencia a IGIV (varón, menor de 12 meses, PCR mayor de 100 mg/l, cifra de plaquetas inferior a 300.000/mm³, alanina aminotransferasa mayor de 100 UI/l, neutrofilia superior al 80%, sodio menor de 133 mmol/l)⁹.

Bloqueo de interleucina-1

El bloqueo de IL-1 (anakinra) se ha utilizado con éxito en la neumonía grave con hiperinflamación por SARS-CoV-2³³, SAM y en EK refractaria a IGIV/corticoides. Con base en esto, podría ser de utilidad en SIM-PedS. Su vida media corta, su rapidez de acción y la escasa asociación a sobreinfecciones bacterianas lo postulan como un fármaco seguro. Aunque se presenta en jeringa para administración subcutánea, se ha empleado por vía intravenosa en casos graves⁵⁻¹⁰. Se mantendría durante 5-14 días, según respuesta clínica ([tabla 4](#)).

Bloqueo de factor de necrosis tumoral alfa

Infliximab se ha propuesto como una alternativa al tratamiento en los pacientes con EK resistente a IGIV, sin embargo, en los ensayos clínicos, aunque aceleró la mejoría clínico-analítica, no modificó el pronóstico a nivel coronario a largo plazo^{10,11}. La experiencia en SIM-PedS es limitada ([tabla 4](#)).

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

	Fármaco	Dosis	Dilución	Efectos secundarios	Precauciones
Anti- IL-1	Anakinra	Subcutáneo 2 mg/kg/día con ascenso progresivo hasta 8 mg/kg/día c/12 h ^a (dosis máxima 400 mg/día) Intravenoso ^b 2 opciones: 1) pauta similar a la vía subcutánea 2) perfusión continua < 20 kg: 2 mg/kg dosis única, seguido de 0,02 ml/kg/h en pc > 20 kg: 2 mg/kg dosis única, seguido de 0,01 ml/kg/h Dosis máx. 400 mg/día	Si intravenosa, diluir con SF con concentración 4-36 mg/ml	Reacción local en lugar de inyección, cuadro pseudogripal, neutropenia, cefalea, mialgias, susceptibilidad infecciones	Aplicar frío local en el punto de administración subcutánea Monitorizar transaminasas
Anti-TNF- α	Infliximab	5 mg/kg	Diluir el volumen de dosis reconstituída en 250 ml de SF. Administrar en 2 h	Reacción anafiláctica, infecciones	Valorar premedicar con antihistamínico y corticoide para evitar reacción infusional
Anti- IL-6	Tocilizumab	Dosis única < 30 kg: 12 mg/kg > 30 kg: 8 mg/kg (dosis máxima 800 mg)	< 30 kg: diluir en 50 ml de SF > 30 kg: diluir en 100 ml de SF Administrar en 1 h	Neutropenia, trombocitopenia, hipertransaminasemia, infecciones, perforación intestinal	Vigilancia estrecha de infecciones asociadas (evita ascenso PCR) No usar si < 100.000 plaquetas, < 500 neutrófilos o GOT/GPT > 3 veces el valor basal

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

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

Bloqueo de interleucina 6

Tocilizumab está aprobado para el tratamiento del síndrome liberador de citocinas asociado a CAR-T y existen diferentes ensayos para el tratamiento de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Se ha empleado puntualmente en el SIM-PedS, no obstante el uso de tocilizumab en pacientes con EK podría acelerar la formación de aneurismas coronarios^{34,35} (tabla 4).

Tratamiento antiviral

En el momento de redactar este documento no se ha descrito evidencia con relación a la eficacia y seguridad de ningún fármaco dirigido contra el virus en la infancia. No se recomienda el uso de hidroxicloroquina^{36,37} ni su combinación con azitromicina^{37,38}. A pesar de que el papel del SARS-CoV-2

en el SIM-PedS no está claro, en caso de infección activa, alta sospecha o casos graves cabe plantearse el tratamiento con remdesivir (tabla 5). Su uso en pediatría se logra a través de ensayo clínico o como uso compasivo previa autorización³⁹.

Tratamiento antitrombótico y antiagregante

Indicaciones de heparina de bajo peso molecular

Se considerará el uso de heparina de bajo peso molecular de forma profiláctica en los siguientes casos³⁹:

- DD igual o superior a 6 veces su valor normal.
- Paciente inmovilizado.
- Presencia de aneurismas gigantes.
- Disfunción grave del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 30%).

Tabla 5 Dosificación y efectos secundarios de fármacos antivirales

Fármaco	Indicación	Dosis	Efectos secundarios	Monitorización
Remdesivir (intravenoso)	Ensayo clínico/uso compasivo	– 2,5-40 kg Dosis carga: 5 mg/kg/24 h (1 dosis) Dosis mantenimiento: 2,5 mg/kg/24 h – ≥ 40 kg Dosis carga: 200 mg/24 h (1 dosis) Dosis mantenimiento: 100 mg/24 h	Hipertransaminasemia Alteración función renal	Transaminasas Función renal

- e. Antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica.
- f. Antecedentes personales de enfermedad isquémica arterial (periférica, cardíaca o neurológica).

Se usará enoxaparina subcutánea 1 mg/kg/día (en el caso de presentar insuficiencia renal con filtrado glomerular menor de 30 ml/min/m², se utilizará una dosificación de 0,25 mg/kg/12 h). Control de anti-Xa a las 48-72 h (nivel recomendado 0,3-0,49). Se mantendrá hasta resolución del cuadro y hasta DD normalizado según valores de referencia en el centro de ingreso.

En pacientes con tromboembolia o sospecha de trombosis venosa profunda, se indicará enoxaparina 1 mg/kg/dosis cada 12 h por vía subcutánea. En dosis de anticoagulación (0,5-1 de anti-Xa), control de anti-Xa a las 48 h (ajuste de dosis según referencia). Se mantendrá durante todo el ingreso realizándose consulta al servicio de Hematología de forma previa al alta.

Tratamiento con ácido acetilsalicílico

Existen 2 posibles indicaciones:

- **Antiinflamatoria:** pacientes SIM-PedS que cumplan criterios de EK clásica o incompleta. Será indicado junto con la IGIV. Se debe iniciar tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a 30-50 mg/kg/día cada 6 h, por vía oral, hasta que el paciente esté 48 h afebril. En ese momento se disminuirá a dosis antiagregante, 3-5 mg/kg/día en una dosis oral. Se mantendrá esta dosis hasta 6-8 semanas del inicio de la enfermedad y tras comprobar la normalización del recuento plaquetario, reactantes de fase aguda y ecocardiograma²⁶.
- **Antiagregante:** en los pacientes con SIM-PedS con afectación clínica grave, presencia de aneurismas, datos clínicos o analíticos de inflamación o trombocitosis superior a 700.000/mm³, se valorará AAS a dosis antiagregante durante 6 semanas (se debe confirmar una ecocardiografía normal tras este periodo). Esta recomendación se realiza porque se ha descrito alteraciones

coronarias también en pacientes sin características de EK o EK incompleta¹⁰.

Tratamiento de rescate con ECMO

Podrán ser candidatos a oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) los pacientes con SIM-PedS que presenten un cuadro clínico refractario a las medidas convencionales máximas, con situación que se prevé reversible y que no presentan contraindicaciones habituales absolutas para ECMO⁴⁰. Resultará fundamental derivar estos pacientes antes de que su condición haga imposible el transporte convencional. En estas ocasiones, valorar el transporte en ECMO con canulación en su hospital de origen por equipos entrenados.

Alta y seguimiento

Se evaluará el riesgo potencial de transmisión de SARS-CoV-2 en domicilio. Se considera que los pacientes con RT-PCR negativa y serología IgG positiva no son infecciosos. A su vez, la presencia de serología IgG positiva con RT-PCR positiva o positivización de esta prueba tras previas negativas se interpreta actualmente como detección de restos virales sin capacidad infectiva. Se recomienda un seguimiento ambulatorio multidisciplinar y coordinado con la participación de los pediatras de atención primaria (fig. 2).

Conflicto de intereses

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

Agradecimientos

A todos los profesionales sanitarios vinculados al cuidado de la infancia. A los pacientes y sus familias.

Anexo 1. Miembros del Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2

Sylvia Belda Hofheinz (SECIP, Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid), Inmaculada Calvo Penadés (SERPE, Hospital Universitario y Politécnico La Fe), Juan Carlos de Carlos Vicente (SECIP, Hospital Universitario Son Espases), Carlos Daniel Grasa Lozano (SEIP, Hospital Universitario La Paz), Susanna Hernández Bou (SEUP, Hospital Sant Joan de Déu), Rosa M. Pino Ramírez (SEPHO, Hospital Sant Joan de Déu), Esmeralda Núñez Cuadros (SERPE, Hospital Regional Universitario de Málaga), Javier Pérez-Lescure Picarzo (SECPC, Hospital Universitario Fundación Alcorcón), Jesús Saavedra Lozano (SEIP, Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Diana Salas-Mera (SECPC, Hospital Universitario La Paz), Enrique Villalobos Pinto (SEPHO, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús).

Bibliografía

- COVID-19/Informe n.º 33. Análisis de los casos de COVID-19 hasta el 10 de mayo en España a 29 de mayo de 2020.pdf. 2020 [consultado 30 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes>.
- Estudio ENE-COVID19: segunda ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. 2020 [consultado 16 Jun 2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enecovid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf.
- Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simo S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1042>, ciaa1042.
- Emergency preparedness and response Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease. 2020 [consultado 16 Jun 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo.051920.asp>.
- Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020 [consultado 6 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.
- Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020 [consultado 16 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
- Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. 2020 [consultado 19 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>.
- Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurol*. 2020:e202687, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2687>.
- McCordle 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. *Circulation*. 2017;135:e927-99, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al., PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324:259-69, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21:e52-106, <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198>.
- Paediatric Inflammatory Multi-system Syndrome —temporally associated with SARS-CoV 2 (PIMS-TS): Critical Care guidance. 2020 [consultado 16 Jun 2020]. Disponible en: <https://pccsociety.uk/wp-content/uploads/2020/08/PIMS-TS-Critical-Care-Clinical-Guidance-v4.pdf>.
- Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-8, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31094-1).
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, 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;395:1771-8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
- Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): A multi-institutional study from New York City. *J Pediatr*. 2020;224:24-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>.
- 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. *BMJ*. 2020;369:m2094, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2094>.
- Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221:1762-9, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.
- Bordoni V, Sacchi A, Cimini E, Notari S, Grassi G, Tartaglia E, et al. An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa577>, ciaa577.
- Cabrero-Hernandez M, Garcia-Salido A, Leoz-Gordillo I, Alonso-Cadenas JA, Gochi-Valdovinos A, Gonzalez Brabin A, et al. Severe SARS-CoV-2 infection in children with suspected acute abdomen: A case series from a tertiary hospital in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:e195-8, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002777>.

21. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:1059–63, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41285>.
22. Lou B, Li TD, Zheng SF, Su YY, Li ZY, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J.* 2020;56:2000763, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00763-2020>.
23. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323:2249–51, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.
24. 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;383:334–46, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
25. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020:e201346, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>.
26. Barrios Tascon A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernandez-Cooke E, Sanchez-Manubens J, Perez-Lescure Picarzo J, et al. [National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease]. *An Pediatr (Barc).* 2018;89:e1–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.04.003>.
27. Verbeek JH, Ijaz S, Mischke C, Ruotsalainen JH, Mäkelä E, Neuvonen K, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011621, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011621.pub2>.
28. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, 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. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:669–77, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7).
29. Cinesi Gomez C, Penuelas Rodriguez O, Lujan Torne ML, Egea Santaolalla C, Masa Jimenez JF, Garcia Fernandez J, et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2020;67:261–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.006>.
30. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Pediatric acute respiratory distress syndrome: Consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16:428–39, <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>.
31. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: Temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac features, management and short-term outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* 2020:1–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>.
32. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in COVID-19. 2020 [consultado 23 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.
33. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: The use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e358–67, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30096-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30096-5).
34. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e474–84, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
35. Nozawa T, Imagawa T, Ito S. Coronary-artery aneurysm in tocilizumab-treated children with Kawasaki's disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1894–6, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1709609>.
36. Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92:776–85, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25898>.
37. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>. NEJMoa2019014.
38. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020;323:2493–502, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8630>.
39. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395:1569–78, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
40. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal life support organization COVID-19 interim guidelines. *ASAIO J.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0000000000001193>, 10.1097/MAT.0000000000001193.