

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Evidentia Praxis

Inmunoglobulinas asociadas o no a corticoides en el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2: necesitamos más evidencia

Oltra Benavent M¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Complejo Asistencial de Zamora. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

Palabras clave en inglés: inmunoglobulinas; corticoides; COVID-19.

Palabras clave en español: inmunoglobulina; corticoides; COVID-19.

Fecha de recepción: 13 de noviembre de 2021 • **Fecha de aceptación:** 23 de noviembre de 2021

Fecha de publicación del artículo: 1 de diciembre de 2021

Evid Pediatr. 2021;17:48.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Oltra Benavent M, Ochoa Sangrador C. Inmunoglobulinas asociadas o no a corticoides en el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2: necesitamos más evidencia. Evid Pediatr. 2021;17:48.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2021;17:48>.

©2005-21 • ISSN: 1885-7388

Inmunoglobulinas asociadas o no a corticoides en el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2: necesitamos más evidencia

Oltra Benavent M¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Complejo Asistencial de Zamora. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

ESCENARIO CLÍNICO

Ingresa un varón de 10 años, con fiebre de 5 días de evolución, dolor abdominal y vómitos. Asocia conjuntivitis, exantema macular en miembros inferiores, presión arterial baja y taquicardia. Pasó una infección COVID-19 asintomática confirmada con una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) hace 3 semanas. Análisis con elevación de procalcitonina, proteína C reactiva, interleucina 6, ferritina, NT-proBNP y dímeros D. La ecocardiografía muestra disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda con coronarias normales. La serología SARS-CoV-2 es positiva para IgG, siendo la PCR de SARS-CoV-2 en frotis nasofaríngeo negativa. El paciente cumple criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). Como es el primer caso que se presenta en el hospital, se revisa su tratamiento inicial en el Consenso Nacional sobre SIM-PedS¹, donde se enumeran los tratamientos que han mostrado eficacia: inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y corticosteroides, pero sin definir cuál es la mejor estrategia: en monoterapia o combinados. Se decide revisar la bibliografía buscando la mejor evidencia sobre el tratamiento inicial en previsión de que ingresen más casos.

PREGUNTA CLÍNICA ESTRUCTURADA (PICO)

¿En la población pediátrica con diagnóstico de SIMS-PedS, el tratamiento inicial con IGIV asociado a corticosteroides comparado con monoterapia con cualquiera de los dos mejora el curso clínico durante el ingreso?

BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Fecha de formulación: 17 de septiembre de 2021.

Para esta revisión, buscamos estudios de cohortes o ensayos clínicos que hayan evaluado la evolución de pacientes pediátricos con SIM-PedS tratados con inmunoglobulinas asociadas o no a corticoides.

Realizamos una búsqueda por dos revisores independientes en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase y Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL). También se exploró la base de datos de prepublicaciones medRxiv.

En Pubmed los términos de búsqueda fueron: (“Immunoglobulins”[Mesh] OR “Immunoglobulins” OR “intravenous immune globulin” OR “IVIG”) AND (“Steroids”[Mesh] OR “Steroids” OR “glucocorticoids”) AND (“pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related” [Supplementary Concept] OR (“multisystem inflammatory” AND “COVID-19”) OR “multisystem inflammatory syndrome”) AND Child. En otras bases de datos se emplearon estrategias adaptadas de esta.

Dos autores examinaron títulos y resúmenes y consensuaron la selección de artículos. Los artículos seleccionados fueron examinados a texto completo.

Elaboramos tablas resumen de evidencia con los datos extraídos de los trabajos revisados (**tabla 1**). Evaluamos la calidad de la evidencia siguiendo la metodología GRADE, valorando el riesgo de sesgos de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con la herramienta Risk of Bias (RoB-2) de la Colaboración Cochrane y ROBINS-I para los estudios de cohortes.

Consideramos medidas principales de efecto la disfunción ventricular izquierda y la necesidad de soporte inotrópico. Se consideraron medidas secundarias la necesidad de ventilación mecánica, el *shock*, la muerte, la persistencia de la fiebre y la necesidad de escalada terapéutica. La muerte se consideró medida secundaria por su baja frecuencia, la persistencia de la fiebre por su relación directa con el tratamiento esteroideo y la necesidad de escalada terapéutica por constituir los corticoides uno de los tratamientos más frecuentemente usados como rescate.

Para las medidas principales de efecto estimamos riesgos ponderados a partir de los logaritmos de los riesgos relativos ajustados (RRa) de cada estudio y sus intervalos de confianza, usando modelos de efectos aleatorios con RevMan 5.4. Los RRa de los estudios que dieron los resultados como odds ratios ajustados (ORa) se estimaron a partir de los ORa y los riesgos basales del grupo con solo IGIV. La heterogeneidad se

TABLA 1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

Estudio Diseño	Muestra	Intervención/ exposición Comparación	Medidas de resultado Resultados	Comentarios
McArdle 2021 ⁴ Multinacional 34 países (excepto Oceanía) Cohortes retrospectivo Recogida datos desde junio de 2020 hasta febrero de 2021	CI: pacientes pediátricos ingresados con enfermedad inflamatoria pos-COVID-19, cumplan o no criterios de SIM-PedS de la OMS (614); subgrupo con criterios OMS (490) CE: tratamiento inmunomodulador previo (50 casos = 9%)	GI: tratamiento con IGIV + glucocorticoides (n = 208) GCI: IGIV sola (n = 246) GC2: glucocorticoides solo (n = 99) GC3: sin tratamiento inmunomodulador (n = 39) GC4: otros inmunomoduladores (n = 22) En subgrupo con criterios OMS: 186 IGIV + glucocorticoides, 192 IGIV, 78 glucocorticoides, 18 ninguno, 16 otros *Comparación ponderada por <i>propensity score</i>	Medidas principales: A) Soporte inotrópico o ventilación mecánica el día 2 o posterior; o muerte en cualquier día Grupo total (% crudo y ponderado por <i>propensity score</i> ; OR frente a IGIV): IGIV + corticoides 56/180 (31,1%; 28,1%; OR 0,77, IC 95: 0,33 a 1,82); Corticoides 17/83 (20,5%; 26,4%; OR 0,54, IC 95: 0,42 a 1,33); IGIV 44/211 (20,9%; 31,2%) Grupo OMS: (% crudo y ponderado por <i>propensity score</i> ; OR frente a IGIV): IGIV + corticoides: 54/162 (33,3%; 28,6%; OR 0,95, IC 95: 0,37 a 2,45); corticoides 12/68 (17,6%; 19%; OR 0,30, IC 95: 0,10 a 0,85); IGIV: 40/169 (23,7%; 30,2%) B) Reducción de la gravedad medida con una escala ordinal desde día 0 a 2 Grupo total: IGIV + corticoides frente a IGIV (OR 0,90, IC 95: 0,48 a 1,69); Corticoides frente a IGIV (OR 0,93, IC 95: 0,43 a 2,04) Grupo OMS: IGIV + corticoides frente a IGIV (OR 1,09, IC 95: 0,53 a 2,23); corticoides frente a IGIV (OR 1,9; IC 95: 0,83 a 4,6) Variables secundarias: no diferencias en tiempo hasta mejoría clínica, soporte inotrópico (datos para el grupo total: 24,9 frente a 22,9%; OR 1,43; IC 95: 0,57 a 3,62), disfunción ventricular izquierda (13,6 frente a 8,5%; OR 1,65; IC 95: 0,78 a 3,49), aneurisma coronario, dinámica temporal de marcadores inflamatorios y troponina, aumento soporte cardiopulmonar, otras complicaciones y muerte. Menor necesidad de escalamiento terapéutico en grupos IGIV + corticoides frente a solo IGIV (OR 0,18; IC 95: 0,10 a 0,33)	Conclusión: no hay diferencias en medida principal, salvo en subgrupo con criterios OMS a favor de solo corticoides frente a solo IGIV. En variables secundarias tampoco hay evidencia de diferencias entre los 3 tratamientos excepto en menor riesgo de escalamiento terapéutico en IGIV + corticoides frente a IGIV Limitaciones: estudio observacional; análisis ponderado penaliza grupo IGIV; algunas variables de confusión consideradas inicialmente no se introducen en análisis balanceado (por ejemplo, tratamiento en hospital de referencia); proporción de pacientes balanceados en <i>propensity score</i> entre 26,4% y 31,2% en variables primarias; entre 1,2% y 54,8% en variables secundarias. Pérdidas en todos los grupos de comparación, en algunas variables secundarias hasta del 35%. Adición de otros tratamientos inmunomoduladores durante el curso de la enfermedad. No se presentan recuentos de casos apareados.
Ouldali 2021 ² País: Francia Diseño: cohorte retrospectiva Diagnósticos hasta octubre 2020 (seguimiento hasta enero 2021)	CI: SIM-PedS con criterios de la OMS (n = 111), registro retrospectivo CE: no criterios de SIM-PedS (n = 32), falta de datos (n = 38), ningún tratamiento (n = 5)	GI: IGIV + metilprednisolona (IG + C; n = 34; 32 tras <i>propensity score</i>) GC: IGIV (n = 72; 64 tras <i>propensity score</i>)	Medida principal: fracaso de tratamiento (persistencia de fiebre 2 días después de iniciar tratamiento o recurrencia de la fiebre en los primeros 7 días): 9% IGIV + C frente a 51% IGIV (OR 0,25, IC 95: 0,09 a 0,70) Medidas secundarias: IGIV+C frente a IGIV Necesidad de segunda línea de tratamiento, OR 0,19 (IC 95 0,06 a 0,61) Soporte hemodinámico: 6 frente a 23%; OR 0,21 (IC 95 0,06 a 0,76) Disfunción ventricular izquierda: 17 frente a 35%; OR 0,20 (IC 95 0,06 a 0,66) Estancia en UCI: diferencia de medianas -2,4 días (IC 95: -4,0 a -0,7)	Principal conclusión: la combinación de IGIV + metilprednisolona implica un curso más favorable que con IGIV solo Limitaciones (sesgos): medida de efecto de menor importancia que algunas secundarias (posible efecto directo de los corticoides sobre la fiebre), estudio observacional de pequeño tamaño, distintas dosis y vías de aplicación de corticoides, desviación de tratamiento, ajuste por <i>propensity score</i> invierte el riesgo de varias variables (casos con disfunción ventricular IG 2 menos y IG + C 9 casos más)
Son 2021 ³ EE. UU. (58 hospitales) Cohorte (registro de vigilancia) Marzo-octubre de 2020	CI: 0-21 años ingresados con SIM-PedS (criterios CDC) CE: tratados solo con corticoides o con biológicos al inicio. Enfermedad crónica (cardíaca).	GI: tratados inicialmente con IGIV + corticoides (n = 157) GC: tratados con IGIV (n = 192) *Comparación ponderada por <i>propensity score</i> y análisis de probabilidad inversa (103 parejas)	Medida principal: disfunción cardíaca ≥ 2 .º día (disfunción ventricular izquierda o shock que requiere vasopresores) IGIV + corticoides frente a IGIV 18/103 (17%) frente a 32/103 (31%) RR 0,56; IC 95: 0,34 a 0,94) Variables secundarias: IGIV + corticoides frente a IGIV Disfunción ventricular izquierda: 8% frente a 17% RR 0,46; IC 95 0,19 a 1,15 Shock: 13% frente a 24% RR 0,54; IC 95: 0,29 a 1,00 Escalamiento de tratamiento (corticoides o biológico): 34% frente a 70%; RR 0,49; IC 95 0,36 a 0,65 Fiebre ≥ 2.º día: 31% frente a 40%; RR 0,78; IC 95 0,53 a 1,13 *Uso de vasopresores antes de <i>propensity score</i> 73/157 (46%) frente a 65/192 (34%); después de ajuste: 42/103 (41%) 45/103 (44%) RR 0,54 (IC 95: 0,29 a 1,00)	Principal conclusión: el uso de IGIV + corticoides se asocia a menor riesgo de disfunción cardíaca que las IGIV solas Limitaciones (sesgos): el análisis ponderado usado no permite descartar posibles variables de confusión, aunque realizaron análisis de sensibilidad que no afectó a la dirección del efecto. No se compara la opción de solo corticoides. La variable escalamiento asociando corticoides penaliza al grupo con solo IGIV

CE: criterios de exclusión; **CI:** criterios de inclusión; **DM:** diferencia de medias; **DT:** desviación típica; **EA:** efectos adversos; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **IGIV:** inmunoglobulinas intravenosas; **GC:** grupo control; **GI:** grupo intervención; **IC 95:** intervalo de confianza del 95%; **n:** tamaño muestral; **NNT:** número necesario a tratar; **OR:** odds ratio; **Ro:** riesgo basal (grupo control); **RR:** riesgo relativo; **UCI:** unidad de cuidados intensivos.

estimó calculando el I². Se planificó explorar sesgos de publicación si se disponía de 5 o más estudios.

RESULTADOS

Se encontraron 125 referencias, excluidos los duplicados. Dos autores examinaron títulos y resúmenes, seleccionando por consenso 4 artículos que fueron examinados a texto completo²⁻⁵. Tres estudios cumplieron los criterios de inclusión, los tres eran cohortes retrospectivas. Una serie de casos de pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos británicas fue descartada por incluir muy pocos casos sin tratamiento combinado y centrar el análisis en marcadores inflamatorios⁵. En la **tabla 1** se presentan las características de los estudios.

Un estudio recogía casos de Francia² y otro de EE. UU.³. El tercero agrupaba casos de 32 países de todos los continentes excepto Oceanía⁴. Se reclutaron casos desde marzo de 2020 hasta febrero de 2021, con solapamiento de periodos entre estudios. Para la recogida de datos se emplearon bases de datos electrónicas, en las que los colaboradores incluyeron casos que cumplieran los criterios de la OMS⁶, en la serie francesa, o de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁷, en la norteamericana; el estudio multinacional³ aceptaba cualquier SIM-PedS, aunque presentaba análisis diferenciados de los casos con criterios OMS.

Las medidas de efecto principales fueron diferentes: persistencia de la fiebre en el trabajo de Ouldali et al.², disfunción ventricular izquierda o *shock* que requiere vasopresores en el de Son et al.³ y necesidad de soporte inotrópico o ventilación mecánica o muerte y mejoría en una escala de gravedad en el de McArdle et al.⁴. Todos ellos aportaban análisis de otras medidas secundarias, entre las que se incluían la disfunción ventricular izquierda y la necesidad de soporte inotrópico, por separado.

En los tres estudios se emplearon técnicas de ajuste de riesgo mediante *propensity score*, asumiendo que el tratamiento combinado con IGIV + corticoides había sido empleado en pacientes más graves. En uno de los estudios se realizó además ajuste mediante análisis de probabilidad inversa. Estos análisis

tratan de obtener cohortes equilibradas por cofactores de riesgo, que incluían la presencia de disfunción cardíaca basal en todos ellos menos en el estudio de Son et al. La descripción de gravedad de las cohortes originales era desfavorable para los tratados con IGIV + corticoides. El emparejamiento de cohortes penalizó las cohortes con monoterapia, con asignación de más casos potencialmente graves de los existentes en las cohortes originales.

En la **tabla 2** se presenta la valoración del riesgo de sesgos de los estudios. El riesgo de sesgos es serio, fundamentalmente por dudas en el control de factores de confusión y por desviación de las intervenciones. Aunque en los tres estudios se han realizado ajustes de potenciales factores de confusión, estos no permiten descartar la existencia de confusión por covariables no consideradas. Tampoco podemos descartar un fenómeno de sobreajuste producido por el control de cofactores asociados a la opción terapéutica elegida en cada paciente. En el estudio de Son et al.³ no pudieron ajustar por disfunción ventricular basal, por no disponer de ecocardiografía al inicio del tratamiento. La desviación de las intervenciones ha sido muy común fundamentalmente por la adición de corticoides al grupo con solo IGIV, aunque esta desviación no afecta a la medida principal del estudio de Ouldali et al.² (implicaría fracaso de tratamiento), pero sí a otras medidas que hemos considerado para esta revisión. En general, estos estudios no pueden sustituir la evidencia de un estudio experimental.

Considerando las medidas de efecto principales de los estudios, dos de ellos ofrecen resultados favorables para la combinación IGIV + corticoides, con una reducción de cuatro veces de la persistencia de fiebre² y de casi la mitad del riesgo de disfunción cardíaca³. El tercer estudio⁴ no muestra diferencias entre la combinación y solo IGIV ni para el conjunto de los casos, ni para los que cumplían criterios OMS. En este estudio, el subgrupo con criterios OMS tratado con solo corticoides presentó 3 veces menos necesidad de soporte inotrópico o ventilación mecánica o muerte que el subgrupo con solo IGIV, con un número necesario a tratar (NNT) de 6, aunque la estimación es imprecisa (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 4 a 31) por escaso tamaño muestral.

TABLA 2. VALORACIÓN DE SESGOS DE ESTUDIOS NO ALEATORIZADOS (ROBINS-I)

Estudios	Preintervención			Intervención	Posintervención			Riesgo global
	Factores de confusión (IFC)	Selección de pacientes (2SP)	Clasificación de intervenciones (3CP)		Desviación de intervenciones (4DI)	Datos perdidos (SRP)	Medición de desenlaces (6MR)	
McArdle 2021 ⁴	Moderado	Bajo	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Serio
Ouldali 2021 ²	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado ^b	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado ^b
Son 2021 ³	Serio ^a	Bajo	Bajo	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Serio

^a No considera entre las variables de confusión una de las que se pueden considerar más relevantes: disfunción ventricular; puesto que no disponen de ecocardiografía previa al inicio de tratamientos. Este dato podría influir en el pronóstico.

^b En los tres estudios hay desviaciones en las intervenciones por tratamientos de rescate, especialmente la adición de corticoides en casos con IGIV. No obstante, la medida principal del estudio de Ouldali² (fracaso de tratamiento entendido como persistencia o recaída de fiebre) no se ve afectada; para otras medidas el estudio de Ouldali² podría ser considerado como riesgo serio.

En las **figuras 1 y 2** se presentan las estimaciones agrupadas de los tres estudios para las medidas de efecto consideradas en esta revisión: necesidad de soporte inotrópico y disfunción ventricular izquierda. Los riesgos basales (riesgo en el grupo con IGIV solo) son heterogéneos oscilando entre 8,5 y 35% para disfunción ventricular y entre 22,9 y 34% para necesidad de soporte inotrópico; el estudio con menor riesgo basal es el de McArdle et al.⁴. No hay diferencias de riesgos significativas entre las dos opciones terapéuticas en ninguna de las dos medidas, aunque la tendencia es a favor del tratamiento combinado. Es posible que la combinación de las dos medidas de efecto pudiera ofrecer resultados significativos, pero solo algún estudio ofrece datos para su estimación.

En la **tabla 3** se presenta la valoración GRADE de la evidencia. Las medidas de efecto son críticas, pero la calidad de la evidencia es muy baja por el diseño de los estudios, la existencia de sesgos, inconsistencia e imprecisión.

COMENTARIO

Si tenemos en cuenta las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles y las dudas sobre las estimaciones de efecto para las medidas principales, no tenemos información suficiente para establecer preferencias por alguna de las dos pautas. Los beneficios del tratamiento con IGIV+corticoides observados en los estudios de Ouldali et al.¹ y Son et al.² para persistencia de fiebre y disfunción ventricular izquierda o shock, respectivamente, contrastan con la ausencia de efecto del estudio de McArdle de 2021³ para la medida combinada de necesidad de soporte inotrópico, ventilación mecánica o muerte. Nuestras estimaciones ponderadas no ofrecen dife-

rencias significativas. Si prescindimos de estas y tenemos en cuenta los resultados individuales, el estudio con la medida de efecto de mayor importancia clínica es el de McArdle³, que no sugiere diferencias entre las opciones comparadas. La reducción de riesgo con monoterapia con corticoides frente a solo IGIV, observada en este último estudio, resulta muy imprecisa por escaso tamaño muestral.

Aunque se ha aducido que no resultaría ético someter a estudio experimental las opciones observadas, las dudas existentes parecen sugerir lo contrario, siempre que en el diseño del estudio la elección inicial de tratamiento permita el rescate precoz en función de la evolución.

RESOLUCIÓN DEL ESCENARIO

En nuestro paciente se decide iniciar tratamiento con IGIV a dosis estándar 2 g/kg, puesto que no hemos encontrado suficiente evidencia para pensar que un tratamiento combinado con IGIV y corticosteroides mejore el pronóstico a corto plazo. Sin embargo, indicamos una vigilancia estricta durante las primeras 48 horas, puesto que un empeoramiento clínico permitiría asociar tratamiento de rescate con corticosteroides, probablemente con los mismos resultados que si los hubiéramos asociado al inicio. En un escenario con restricciones hospitalarias para el empleo de IGIV por desabastecimiento se podría indicar inicio de monoterapia con corticosteroides en vez de IGIV, en base al beneficio observado en un estudio⁴, recurriendo al tratamiento combinado si existe empeoramiento.

FIGURA 1. METANÁLISIS DE NECESIDAD DE SOPORTE INOTRÓPICO

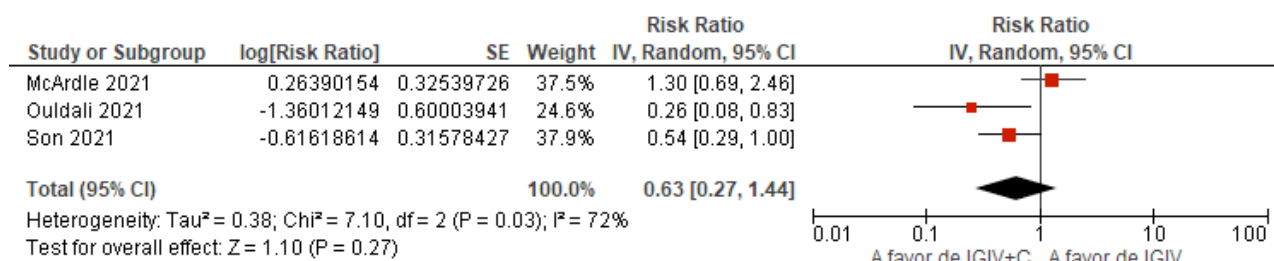


FIGURA 2. METANÁLISIS DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

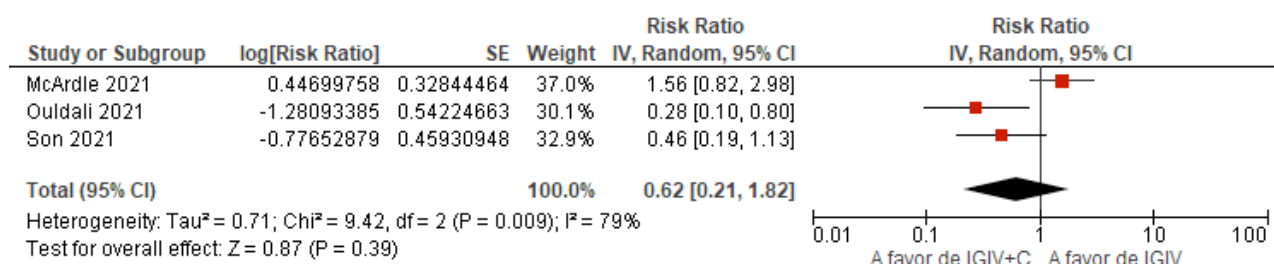


TABLA 3. VALORACIÓN GRADE

							Resumen de resultados					
Limitaciones							Efecto					
N.º de estudios	Diseño	Sesgos	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras	N.º pacientes	Riesgo basal	Efecto relativo (IC 95)	Efecto absoluto (IC 95)	Calidad final	Importancia
Comparación: IGIV + corticoides frente a IGIV												
Medida de Resultado: Necesidad de soporte inotrópico												
3	C	-2 ^a	-1 ^b				565	26,3%	OR 0,63 (0,27 a 1,44)	-	Muy baja	Crítica
Medida de resultado: disfunción ventricular izquierda												
3	C	-2 ^a	-1 ^b				565	16,1%	OR 0,62 (0,21 a 1,82)	-	Muy baja	Crítica
Comparación: corticoides frente a IGIV												
Medida de resultado: soporte inotrópico o ventilación mecánica el día 2 o posterior, o muerte en cualquier día												
1	C	-2 ^a			-1	+1 ^c	237	30%	OR 0,30 (0,10 a 0,85)	NNT 6 (4 a 31)	Muy baja	Crítica

C: cohortes; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; NNT: número necesario a tratar; OR: odds ratio.

^a Riesgo serio de sesgos.

^b Inconsistencia entre estudios (heterogeneidad).

^c Tamaño del efecto alto (OR <0,5).

BIBLIOGRAFÍA

- García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt García G, Gómez Cortés B, Tagarro A, et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr (Barc)*. 2021;94:116.e1-116.e11.
- Oudali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in children. *JAMA*. 2021;325:855-64.
- Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in children-Initial therapy and outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385:23-34.
- McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in children. *N Engl J Med*. 2021;385:11-22.
- Davies P, Lillie J, Prayle A, Evans C, Griffiths B, du Pré P, et al. Association Between Treatments and Short-Term Biochemical Improvements and Clinical Outcomes in Post-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Inflammatory Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22:e285-e293.
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. En: World Health Organization [en línea] [consultado el 23/11/2021]. Disponible en: www.who.int/newsroom/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Emergency preparedness and response: HAN00432. 2020. En: Centers for Disease Control and Prevention [en línea] [consultado el 23/11/2021]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>