

## **Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP) y vacunas de la covid**

10 de enero de 2022

### **Introducción y objetivos**

Con motivo de la vacunación de la covid en España, en pleno desarrollo desde junio de 2021 para adolescentes a partir de 12 años y desde diciembre para niños de 5-11 años de edad, se ha planteado la pregunta de si **los niños y adolescentes que han sufrido un episodio de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP) asociado a la infección por el SARS-CoV-2 deben recibir la vacunación con las vacunas de ARNm autorizadas (fichas técnicas)**.

En este documento se discute la cuestión y se hacen las recomendaciones concretas sobre la vacunación de estos niños. No obstante, debe tenerse en cuenta que estas recomendaciones pueden no ser apropiadas para algunos pacientes, en los que el criterio clínico de los responsables de su atención puede establecer recomendaciones más ajustadas a sus circunstancias. También, que las recomendaciones de este documento deben considerarse provisionales, y que se irán adaptando a las mejores evidencias disponibles.

### **Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP)**

El SIMP es un infrecuente síndrome inflamatorio sistémico, con expresión clínica variable, asociado a la exposición al virus SARS-CoV-2 en niños y adolescentes (ver definición de caso en la Tabla 1), y de causas y patogenia desconocidas hasta el momento <sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>. Esta entidad también se ha descrito en adultos, pero su incidencia en ellos es aun menor.

La patogenia no está clara, pero tiene algunas características similares al síndrome de Kawasaki <sup>9</sup>, que sugieren un mecanismo de vasculitis y una posible etiología autoinmune. Se han identificado múltiples autoanticuerpos que podrían estar implicados en la patogénesis del SIMP <sup>10</sup>.

El manejo terapéutico <sup>3</sup> incluye el soporte general, hemodinámico y respiratorio, y excepcionalmente ECMO. También incluye el uso habitual de corticoides sistémicos e inmunoglobulinas IV, y de forma variable el de inhibidores de la IL-6 (tocilizumab) e IL-1 (anakinra) y otros antiinflamatorios; en algunos casos se añade la profilaxis antitrombótica.

Desde el punto de vista epidemiológico, algunas características relevantes de esta entidad, muy resumidamente, son <sup>4,11,12</sup>:

- La incidencia es muy variable según los estudios, con estimaciones entre 0,04 % <sup>11</sup> y 3,1 % <sup>13</sup> de las infecciones. Un estudio en EE. UU. encontró 248 casos en menores de 21 años de edad entre marzo y mayo de 2021, estimando una incidencia de SIMP del 0,032 % de las infecciones por SARS-CoV-2 <sup>14</sup>. Algunos grupos étnicos o con condiciones socioeconómicas desfavorables sufren incidencias desproporcionadamente elevadas.
- La mayoría de los casos ocurren tras infección leve y asintomática por el SARS-CoV-2 <sup>15,16</sup>; también se han descrito casos tras una reinfección.
- La edad media es de 8-9 años. La mayoría de los casos ocurre en niños sin comorbilidad previa.
- Presentación entre 2 y 6 semanas después de la exposición al SARS-CoV-2.
- Aproximadamente el 65 % de los casos requiere cuidados intensivos. La letalidad global es del 0,9 % <sup>4</sup>, pero puede llegar hasta el 9 % en países con recursos limitados <sup>17</sup>.

## **SIMP y vacunación de la covid**

No se conocen la o las causas ni los mecanismos patogénicos implicados en el SIMP. Los pacientes con antecedentes de SIMP asociado al SARS-CoV-2 tienen niveles elevados de títulos de anticuerpos contra el virus, pero no está clara ni su duración ni la protección que confieren <sup>18</sup>.

### **Las vacunas de ARNm reducen el riesgo de sufrir el SIMP tras la infección por el SARS-CoV-2 en adolescentes**

Al menos dos estudios han llegado a esta conclusión.

El primero es un estudio francés <sup>19</sup> que ha examinado el riesgo de SIMP en adolescentes (12-18 años de edad) según el estatus vacunal en el verano de 2021, cuando vivieron un incremento de casos asociados a un repunte de la incidencia de infección por la variante delta del SARS-CoV-2. Con un 72,8 % de adolescentes vacunados con dos dosis de Comirnaty al 31 de agosto, en septiembre y octubre de 2021 reunieron 107 casos de SIMP, de los cuales un 30,8 % se encontraba en el rango de edad con indicación de vacunación ( $\geq 12$  años). Entre estos 33 pacientes, solo 7 habían recibido una dosis, con un intervalo medio de 25 días (rango 17-37) entre la vacunación y el diagnóstico de SIMP. La razón de riesgos (RR) estimada fue de 0,09 (IC 95 %: 0,04-0,21;  $p < 0,001$ ) después de la primera dosis en comparación con los no vacunados.

Y en la misma dirección apunta una muy reciente evaluación <sup>20</sup> de la efectividad de dos dosis de Comirnaty 30 mcg en adolescentes de 12-18 años de edad, mediante el estudio de casos de SIMP (n=102) y controles con prueba negativa (n=185) recogidos en EE. UU. entre el 1 de julio y el 9 de diciembre de 2021, con circulación predominante de la variante delta. El 95 % de los casos no estaban vacunados. Se estimó una efectividad vacunal frente al riesgo de desarrollar SIMP del 91 % (IC 95 %: 78-97 %); de los 38 casos de SIMP que necesitaron soporte vital, todos eran adolescentes no vacunados.

### **No hay pruebas de que las vacunas de la covid causen el SIMP en personas sin exposición previa al virus**

Se han descrito muy raros casos de SIMP después de la vacunación en adolescentes y adultos jóvenes sin exposición previa al SARS-CoV-2 <sup>21,22,23</sup>, pero la relación entre ambos eventos, vacunación de la covid y SIMP sin exposición previa al virus, no está establecida <sup>24</sup> y requiere una cuidadosa valoración <sup>25</sup>. A medida que se extiende la vacunación y con la mayor frecuencia de casos leves y asintomáticos con la variante ómicron, pueden ser más frecuentes los casos de infección coincidente o con pocos días de separación con la vacunación <sup>25</sup>. En caso de SIMP posterior en estos casos, puede atribuirse erróneamente a la vacunación si la investigación de la exposición previa al virus no es completa <sup>26</sup>.

### **Seguridad de las vacunas de la covid en personas con antecedentes de SIMP**

Por otro lado, los datos sobre la seguridad de las vacunas de la covid en personas con antecedentes de SIMP son muy limitados. Debido a la sospecha de que una disfunción de los mecanismos inmunológicos subyacentes podría estar implicada en la patogenia del SIMP, se ha planteado la duda de si la vacunación podría facilitar la reaparición del SIMP en pacientes que ya lo han padecido antes.

### **Recomendaciones de vacunación en niños y adolescentes con antecedentes de SIMP**

Para los niños y adolescentes con SIMP reciente la decisión de vacunar debe individualizarse y sopesar, por un lado, los riesgos de exposición al SARS-CoV-2, el de reinfección y el de enfermedad grave (incluida la posible recurrencia de SIMP después de la reinfección) y, por el otro, el de la seguridad y la efectividad de la vacunación en ellos. La EMA ha declarado, en octubre de 2021, no haber encontrado evidencias de una asociación entre el SIMP y la vacunación de la covid <sup>24</sup>. Dada la hipótesis de que el SIMP está asociado a una disregulación inmunológica precipitada por la infección por SARS-CoV-2, se desconoce si la vacunación pudiera desencadenar una respuesta similar. En relación a esta cuestión, debe tenerse en cuenta las diferentes vías de activación del sistema inmunitario tras la infección natural y tras la vacunación.

De acuerdo con los análisis de otras instituciones (CDC, EE. UU <sup>27</sup>; American Academy of Pediatrics, AAP <sup>5</sup>; Uptodate <sup>28</sup>; American College of Cardiology, ACC <sup>11</sup>; Canadian Pediatric Society, CPS <sup>13</sup>; NACI, Canadá <sup>29</sup>; y Green Book, RU <sup>30</sup>), los beneficios de la vacunación pueden superar a los riesgos entre aquellos niños y adolescentes con antecedentes de SIMP que cumplen todas las condiciones siguientes:

- Antecedentes de SIMP no relacionado con la vacunación (el SIMP ocurrió antes de cualquier vacunación de la covid).
- Recuperación clínica completa, incluyendo la de la función cardiaca.
- Han transcurrido, al menos, 90 días desde la recuperación.
- Tienen riesgo elevado de exposición al SARS-CoV-2.

En los niños con antecedentes de SIMP asociado a infección por SARS-CoV-2 en los que decidiera la vacunación, esta comprendería una sola dosis de vacuna de ARNm autorizada para la edad, tal como se indica actualmente en la Estrategia de vacunación covid en España para las personas de <65 años de edad y que no pertenecen a los grupos de alto riesgo y con antecedentes de infección confirmada por SARS-CoV-2 <sup>31</sup>.

La vacunación también se podría considerar en algunos niños y adolescentes con antecedentes de SIMP que no cumplen con todos los criterios anteriores, concretamente en aquellos que padecen comorbilidades o condiciones asociadas a un riesgo elevado de infección y enfermedad grave por el SARS-CoV-2 <sup>31</sup>.

En el raro caso de que un niño o adolescente desarrolle SIMP o una enfermedad clínica similar después de recibir una vacuna de la covid, se recomienda que no se le administren las siguientes dosis de la pauta vacunal. Tanto en estos casos como en los que hubieron recibido la pauta vacunal completa antes del SIMP, en el contexto de la atención sanitaria que necesite debe incluirse necesariamente:

- La realización de pruebas de detección de infección por el SARS-CoV-2 actual o anterior.
- La evaluación por servicios de referencia en enfermedades infecciosas, reumatología y cardiología.
- La declaración del caso al sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano ([NotificaRAM](#)).

-oOo-

**Nota de actualización**, 10 de enero de 2022. En esta versión (v.2) se ha corregido un error en la cifra estimada de incidencia del SIMP en el trabajo de A. B. Payne <sup>14</sup>, y se ha añadido una nueva referencia, A. L. Sorg <sup>16</sup>. Ver la versión con las últimas actualizaciones en <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacunas-covid19-y-sindrome-inflamatorio-multisistemico-pediatrico>

<b>Tabla 1.- Definiciones de caso de SIMP <sup>3</sup></b>	
CDC, may/2021 <sup>4</sup> ; AAP, nov/2021 <sup>5</sup>	OMS, may/2020 <sup>6</sup>
Edad <21 años	Edad <19 años
Fiebre $\geq 38^{\circ}$ C, durante $\geq 24$ horas	Fiebre $\geq 3$ días
Evidencia de enfermedad grave que precise hospitalización con afectación de $\geq 2$ órganos y sistemas (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)	Al menos, 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)</li> <li>• Hipotensión o shock</li> <li>• Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o valores elevados de troponina o del NT-pro-BNP)</li> <li>• Evidencia de coagulopatía (alteración de TP, TTPa o valores elevados de dímero D)</li> <li>• Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)</li> </ul>
Y signos de respuesta inflamatoria (elevación de PrCR, VSG, PCT, fibrinógeno, dímero D, ferritina, LDH, IL-6, neutrofilia, linfopenia y/o descenso de cifra de albúmina)	Y valores elevados de marcadores de inflamación (elevación de VSG, PrCR o PCT)
Y exclusión de otros diagnósticos alternativos	Y ninguna otra causa de inflamación de origen infeccioso, incluida la sepsis bacteriana y los síndromes de shock tóxico estafilocócico o estreptocócico
Y evidencia de infección por SARS-CoV-2 reciente o actual (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o exposición a un caso de COVID-19 en las 4 semanas previas	Y evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto probable con un caso de COVID-19

## Referencias bibliográficas

---

- <sup>1</sup> Yu D. Multisystem inflammatory syndrome after COVID in children is rare but makes the body fight itself. *The Conversation*, 5/noviembre de 2021. <https://theconversation.com/multisystem-inflammatory-syndrome-after-covid-in-children-is-rare-but-makes-the-body-fight-itself-166822>
- <sup>2</sup> Flood J, *et al.* Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;3:100075.
- <sup>3</sup> García-Salido 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(2):116.e1-116.e11.
- <sup>4</sup> CDC, 20/mayo de 2021. Información para proveedores de atención médica acerca del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C). <https://espanol.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html>
- <sup>5</sup> American Academy of Pediatrics (AAP), 15/noviembre de 2021. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>
- <sup>6</sup> WHO, 15/mayo de 2020. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Scientific Brief. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- <sup>7</sup> Moraleda C, *et al.* Multi-inflammatory Syndrome in Children Related to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Spain. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):e397-e401.
- <sup>8</sup> Tagarro A, *et al.* Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children. *Eur J Pediatr.* 2021, 5/nov. DOI: 10.1007/s00431-021-04306-6.
- <sup>9</sup> Sharma C, *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:731-48.
- <sup>10</sup> Consiglio CR, *et al.* The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020;183(4):968-981.e7.
- <sup>11</sup> Fundora MP, *et al.*; American College of Cardiology (ACC), 2/noviembre de 2021. Ten Things to Know About MIS-C. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2021/11/02/14/41/Ten-Things-to-Know-About-MIS-C>
- <sup>12</sup> Rubens JH, *et al.* Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ.* 2021;372:n385.
- <sup>13</sup> Moore DL; Canadian Pediatrics Society, Infectious Diseases and Immunization Committee, Infectious Diseases and Immunization Committee, 23/noviembre de 2021. Position Statement COVID-19 vaccine for children 5 to 11 years of age. <https://cps.ca/en/documents/position/vaccine-for-children-5-to-11>
- <sup>14</sup> Payne AB, *et al.* Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2116420.
- <sup>15</sup> Woodworth KR, *et al.* The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Children Aged 5-11 Years - United States, November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:1579-83.
- <sup>16</sup> Sorg AL, *et al.* Risk of Hospitalization, severe disease, and mortality due to COVID-19 and PIMS-TS in children with SARS-CoV-2 infection in Germany. *medRxiv.* 2021, 30/nov. DOI: 10.1101/2021.11.30.21267048.

CAV-AEP, 10 de enero de 2022. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP) y vacunas de la covid (v.2) <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacunas-covid19-y-sindrome-inflamatorio-multisistemico-pediatico>

- <sup>17</sup> Acevedo L, *et al.* Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). [BMC Pediatr. 2021;21:516.](#)
- <sup>18</sup> Rostad CA, *et al.* Quantitative SARS-CoV-2 serology in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). [Pediatrics. 2020;146\(6\):e2020018242.](#)
- <sup>19</sup> Levy M, *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. [JAMA. 2021, 20/dic. DOI: 10.1001/jama.2021.23262.](#)
- <sup>20</sup> Zambrano LD, *et al.* Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years - United States, July-December 2021. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022, 7/ene. DOI: 10.15585/mmwr.mm7102e1.](#)
- <sup>21</sup> Chai Q, *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in a male adolescent after his second Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. [Acta Paediatr. 2021, 28/oct. DOI: 10.1111/apa.16141.](#)
- <sup>22</sup> Abdelgalil AA, *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in a 12-Year-old Boy After mRNA-SARS-CoV-2 Vaccination. [Pediatr Infect Dis J. 2021, 21/dic. DOI: 10.1097/INF.0000000000003442.](#)
- <sup>23</sup> Yalçinkaya R, *et al.* A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in a 12-year-old Male After COVID-19 mRNA Vaccine. [Pediatr Infect Dis J. 2021, 14/dic. DOI: 10.1097/INF.0000000000003432.](#)
- <sup>24</sup> European Medicines Agency (EMA), 19/octubre de 2021. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25-28 October 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021>
- <sup>25</sup> Iyengar KP, *et al.* Multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 vaccination (MIS-V), to interpret with caution. [Postgrad Med J. 2021, 26/ago. DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-14086.](#)
- <sup>26</sup> Salzman MB, *et al.* Multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination. [Emerg Infect Dis. 2021;27:1944-8.](#)
- <sup>27</sup> CDC, 17/diciembre de 2021. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#CoV-19-vaccination>
- <sup>28</sup> Edwards KM, *et al.* COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection. Uptodate, 17/diciembre de 2021 (consultado el 20 de diciembre de 2021). <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection>
- <sup>29</sup> National Advisory Committee on Immunization (NACI), 19/noviembre de 2021. Recommendation on the use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (10 mcg) in children 5 to 11 years of age. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines/pfizer-biontech-10-mcg-children-5-11-years-age.html>
- <sup>30</sup> UK Health Security Agency, 24/diciembre de 2021. COVID-19: the green book, chapter 14a. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a>
- <sup>31</sup> Ministerio de Sanidad, 27/diciembre de 2021. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización núm. 10. [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19\\_Actualizacion10\\_EstrategiaVacunacion.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion10_EstrategiaVacunacion.pdf)