Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, relacionado con COVID-19: actualización a propósito de la presentación de 2 pacientes críticos

Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: An update regarding the presentation of two critically ill patients

Dr. Pedro Taffarel^a, Dr. Facundo Jorro Barón^a, Dra. Ana Paula Rodríguez^a, Dra. Jesica Widmer^a y Dra. Claudia Meregalli^a

RESUMEN

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con enfermedad por coronavirus 2019 se define por la presencia de fiebre persistente, inflamación y disfunción orgánica, con evidencia de infección pasada o reciente por coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave, y exclusión de otra causa microbiana. Acarrea la superposición con otras enfermedades inflamatorias (enfermedad de Kawasaki y síndrome de *shock* tóxico) y comparte características con entidades que presentan hipercitocinemia (linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación macrofágica). Se diferencia de estas y de la forma aguda grave de enfermedad por coronavirus 2019 en su presentación clínica y parámetros de laboratorio. Su evolución es potencialmente grave y puede presentar falla cardiovascular; la mortalidad es baja (del 2 %).

Se realiza una actualización de este síndrome, y se describe la presentación de 2 casos clínicos con disfunción cardiovascular, que requirieron sostén vasoactivo y asistencia ventilatoria invasiva. El laboratorio sérico evidenció parámetros de inflamación. Ambos recibieron tratamiento con gammaglobulina endovenosa y corticoides sistémicos, con evolución favorable.

Palabras clave: enfermedad de Kawasaki, síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado al SARS-CoV-2, MIS-C, síndrome inflamatorio multisistémico en niños, COVID-19, SARS-CoV-2.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e26>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e26>

a. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde (HGNPE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Pedro Taffarel:
pedrotaffarel@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 11-8-2020

Aceptado: 9-9-2020

INTRODUCCIÓN

La pandemia causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) acarrea una incidencia y gravedad en la población pediátrica menor en comparación con la población adulta.¹ Los reportes iniciales circunscriptos al ámbito pediátrico presentan una mortalidad entre el 0,1 % y el 4 %, con una presentación clínica grave similar a los pacientes adultos con enfermedad por coronavirus 2019 (*coronavirus disease 2019*; COVID-19, por sus siglas en inglés), caracterizada por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla múltiple de órganos, principalmente, en pacientes con comorbilidades.²⁻⁹

En mayo del corriente año, apareció el primer informe de compromiso multiorgánico con *shock* circulatorio e inflamación sistémica en 8 niños con COVID-19.¹⁰ Este síndrome presentaba características superpuestas a la enfermedad de Kawasaki (EK), síndrome de *shock* tóxico (SST), linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación macrofágica. El *Royal College of Pediatrics and Child Health* (RCPCH)¹¹ y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC)¹² definieron esta enfermedad como síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con COVID-19 (*Multisystem Inflammatory Syndrome*

Cómo citar: Taffarel P, Jorro Barón F, Rodríguez AP, Widmer J, Meregalli C. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, relacionado con COVID-19: actualización a propósito de la presentación de 2 pacientes críticos. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(1):e26-e35.

in Children; MIS-C, por sus siglas en inglés) y publicaron los criterios diagnósticos (Tabla 1). En el Reino Unido, esta afección se conoce como síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 (*Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2*; PIMS-TS, por sus siglas en inglés), con definición de caso menos restrictiva.¹³

Las distintas series publicadas le otorgan al MIS-C una mortalidad cercana al 2 %, con una alta incidencia de ingresos a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y alta proporción de soporte múltiple de órganos.¹³⁻²⁰ Para orientar el abordaje diagnóstico del MIS-C, existen una guía elaborada por el *American College of Rheumatology*²¹ y un consenso de reciente publicación.²² La terapéutica recomendada por ambas directrices consiste en sostén orgánico, tratamiento inmunomediado de progresión gradual según la evolución de la enfermedad y la respuesta terapéutica, y tratamiento antiagregante y/o anticoagulante.^{21,22}

Nuestro objetivo es describir la presentación, la evolución y el tratamiento instaurado en dos pacientes con MIS-C y realizar una revisión bibliográfica del síndrome.

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Paciente de 4 años de edad, de 16 kg de peso y de 103 cm de talla, previamente sano, con antecedente de COVID-19 positivo de cuatro semanas previas, oligosintomático (fatiga y odinofagia), con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*; RT-PCR, por sus siglas en inglés) para SARS-CoV-2

negativa e inmunoglobulina G (IgG) positiva al ingresar. Consultó por fiebre persistente de 48 h de evolución y adenopatía cervical.

Se internó en la Sala de Pediatría y, a las 24 horas, presentó *rash* generalizado y compromiso hemodinámico, con fracción de acortamiento del 27 % observada mediante ecocardiograma. Ingresó a la UCIP con clínica de *shock* cardiogénico e hipotensión refractaria a volumen (40 ml/kg). Requirió asistencia ventilatoria mecánica (AVM) invasiva por deterioro del sensorio, soporte inotrópico (adrenalina y noradrenalina a 0,1 y 0,25 mcg/kg/minuto, respectivamente, como dosis máxima), tratamiento inmunomediado y terapia antiagregante y anticoagulante (ácido acetilsalicílico y heparina de bajo peso molecular [HBPM] de 1 mg/kg/día).

La terapia inmunosupresora se instauró al ingreso a la UCIP, y se iniciaron, en forma concomitante, corticoides sistémicos (dexametasona a razón de 0,15 mg/kg/día) y gammaglobulina intravenosa (IgIV) a 2 g/kg/dosis. Necesitó una segunda dosis a las 24 h por la persistencia de fiebre y el requerimiento de drogas vasoactivas. Presentó análisis de laboratorio con inflamación sistémica (Figura 1). El paciente evolucionó favorablemente; fue liberado de la AVM y del soporte cardiovascular al cuarto día y permaneció en la UCIP por 7 días.

Caso 2: Paciente de 5 años de edad, de 20 kg de peso y de 110 cm de talla, previamente sano, sin antecedentes de infección pasada o contacto estrecho con un paciente COVID-19 positivo, que comenzó, en los 7 días previos a su ingreso, con un cuadro de fiebre, dolor abdominal y vómitos, y tuvo un *rash* generalizado. Al momento del

TABLA 1. Definición de caso para el síndrome inflamatorio multisistémico en niños*

Persona < 21 años que presenta fiebre, ^a evidencia de laboratorio de inflamación ^b y evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización, con afectación multisistémica (> 2) de órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)
y
sin diagnósticos alternativos posibles
y
positiva para infección actual o reciente de SARS-CoV-2 por RT-PCR, serología o prueba de antígeno; o exposición a COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas.

^a > 38,0 °C durante ≥ 24 horas o informe de fiebre subjetiva que dura ≥ 24 horas.

^b Uno o más de los siguientes: proteína C reactiva (PCR), eritrosedimentación, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, ácido láctico deshidrogenasa (LDH), interleuquina 6 (IL-6), neutrófilos elevados, linfocitos reducidos y baja albúmina.

* Modificado de CDC *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019*.¹²

ingreso hospitalario, presentaba deshidratación grave, inyección conjuntival, queilitis, adenopatías cervicales bilaterales y una disfunción ventricular sistólica leve observada por ecocardiograma. Progresó con hipotensión refractaria a líquidos, ingresó a la UCIP y requirió soporte inotrópico (noradrenalina a razón de 0,3 mcg/kg/minuto, como dosis máxima) y AVM, tratamiento inmunomediado (IgIV de 2 g/kg y dexametasona de 0,15 mg/kg/día) y terapia antiagregante y anticoagulante (ácido acetilsalicílico y HBPM de 1 mg/kg/día).

Presentó análisis de laboratorio de reacción inflamatoria sistémica (*Figura 1*). Madre con RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva, y el niño con RT-PCR negativa en dos oportunidades, con serología (inmunoglobulina M -IgM- e inmunoglobulina G -IgG-) para SARS-CoV-2 positiva. Evolucionó favorablemente; se suspendió el goteo de agente vasoactivo en 72 horas y se suspendió la ventilación mecánica a las 48 horas de su inicio. Su estadía en la UCIP fue de 4 días.

FIGURA 1. Laboratorio al ingresar, progresión y soporte instaurado en los 2 casos reportados

PCR: proteína C reactiva; DD: dímero D; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; IL-6: interleuquina 6. AVM: asistencia ventilatoria mecánica; SCV: soporte cardiovascular.

En ambos pacientes, no se evidenció compromiso pulmonar en la radiografía de tórax, y presentaron electrocardiogramas y análisis de laboratorio de la función renal y hepática normales. Al momento del alta hospitalaria, se programó el control semanal de los pacientes por parte del Servicio de Reumatología, y se estipuló un descenso gradual de los corticoides sistémicos.

RESULTADOS DE LAS SERIES DE CASOS PUBLICADAS

Desde al advenimiento de esta nueva entidad, se han publicado numerosos reportes. Las principales series descritas se recopilan y resumen en la *Tabla 2*.¹³⁻²⁰ Whittaker y col.,¹⁹ describen tres patrones de evolución clínica en 58 pacientes con MIS-C: un grupo (N = 23) integrado por pacientes con fiebre persistente y marcadores inflamatorios elevados, sin características de insuficiencia orgánica o mucocutáneas sugestivas de EK o SST; un segundo grupo (N = 29) de pacientes que desarrollaron *shock* con evidencia de disfunción ventricular izquierda y elevación de marcadores miocárdicos [troponina y propéptido natriurético cerebral N-terminal (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*; *NT-proBNP*, por sus siglas en inglés)], y un último grupo (N = 7), que cumplía con los criterios de diagnóstico de la *American Heart Association* (AHA) para EK. Uno de estos 7 pacientes progresó a *shock*, por lo que también se registró en el grupo anterior.

Los pacientes con MIS-C descrito en esta serie se compararon con una cohorte histórica de pacientes con enfermedades inflamatorias (1132 pacientes con EK, 45 con síndrome de *shock* por EK y 37 con SST). Los pacientes descritos por Whittaker¹⁹ en relación con los pacientes con EK y *shock* por EK del registro histórico eran de mayor edad, presentaron PCR más elevada, leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, anemia, plaquetopenia y niveles superiores de fibrinógeno y troponina. En la comparación de los pacientes con MIS-C (N = 58) con el registro histórico de pacientes con SST (N = 37), también eran mayores [9 años (5,7-14) para el grupo de MIS-C y 7,4 años (2,4-15,4) en el grupo de SST] y presentaron niveles de hemoglobina más bajos.

El reciente consenso de PIMS-TS segmenta la presentación clínica del síndrome en dos fenotipos, enfermedad tipo Kawasaki, completa o incompleta, y no específico, niños que presentan *shock* y/o fiebre y síntomas gastrointestinales, respiratorios o neurológicos, que no cumplen con los criterios para la EK.²²

El 68 % de los pacientes reportado en las distintas series¹³⁻²⁰ analizadas en este manuscrito (N = 1092) carecían de enfermedad previa. El sobrepeso y la obesidad fueron las principales afecciones concomitantes. La fiebre es el síntoma cardinal del síndrome, presente en el 99,8 % de los casos, secundada en orden de frecuencia por los siguientes signos y síntomas: manifestaciones gastrointestinales en el 94,2 %, mucocutáneas en el 64,5 % y conjuntivitis en el 63 %.

La definición de PIMS-TS es menos estricta en la observación de infección reciente o pasada por SARS-CoV-2, por lo que algunos de los pacientes analizados en las series de Davies¹³ (33 de 78) y Whittaker¹⁹ (13 de 58) no cumplían los criterios de MIS-C. La asociación etiológica se documentó mediante PCR y/o serologías positivas para SARS-CoV-2 en el 47 % y en el 62 %, respectivamente, de los 1092 pacientes descritos en las 8 series.¹³⁻²⁰

Los marcadores inflamatorios se encontraron aumentados en todas las series analizadas. Los valores promedios de los distintos reactantes fueron PCR: 202 mg/l; dímero D (DD): 2986 mg/ml; procalcitonina: 15 mg/ml; ferritina: 550 mg/ml; y fibrinógeno: 598 mg/dl. El compromiso cardiovascular tuvo una alta incidencia en los distintos reportes; la clínica de *shock* estuvo presente en el 43,3 % de todos los pacientes; la afección miocárdica observada por troponina elevada se documentó en el 31 %, en el 50 % y en el 71 % de las series de Godfred-Cato,²⁰ Feldstein¹⁶ y Dufort,¹⁷ respectivamente. Los valores promedios para estos marcadores inflamatorios miocárdicos fueron de 119 mg/l para la troponina y de 2656 pg/ml para el *NT-proBNP*. La disfunción ventricular izquierda evaluada mediante ecocardiograma estuvo presente en el 42 % de los pacientes. Las anomalías en las arterias coronarias se observaron en el 18,5 % de todos los casos.¹³⁻²⁰

Se desprende del análisis de las distintas series que el MIS-C es una presentación grave, con alta tasa de soporte orgánico. De los 1092 pacientes descritos en las 8 series principales,¹³⁻²⁰ el 49 % requirió soporte vasoactivo; el 19,2 %, AVM invasiva y oxigenación por membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*; ECMO, por sus siglas en inglés) el 5,5 % (en las 7 series en las que se especifica su utilización, N = 522). En relación con el tratamiento inmunomodulador, el 58 % recibió corticoide sistémico; el 74 %, IgIV, y el 22 %, agentes biológicos, anakinra, tocilizumab y/o

TABLA 2. Principales series de pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico en niños

		Davies (13)	Capone (14)	Kaushik (15)	Feldstein (16)	Dufort (17)	Belhadjjer (18)	Whittaker ^b (19)	Godfred-Cato (20)		
									Clase I	Clase II	Clase III
Número de personas		78	33	33	186	99	35	58	203	169	198
Edad (años)		11 (8-14)	8,6 (5,5-12,6)	10 (6-13)	8,3 (3,3-12,5)	NE	10 (2-16)	9 (5-14)	9 (6-13)	10 (5-15)	6 (3-10)
Comorbilidad		17 (22 %)	14 (42 %)	16 (48 %)	51 (27 %)	36 (36 %)	10 (28 %)	7 (12 %)	78 (38,5 %)	56 (39,1 %)	50 (25,3 %)
PCR ag. positiva		17 (22 %)	30 (91 %)	11 (33 %)	73 (39,2 %)	50 (50 %)	14 (40 %)	15 (26 %)	62 (30,5 %)	169 (100 %)	71 (35,8 %)
Serología positiva		24 (31 %)	3 (9 %)	27 (81 %)	58 (31 %)	76 (77 %)	30 (86 %)	40 (69 %)	199 (98 %)	27 (16 %)	192 (96 %)
C	Fiebre	78 (100 %)	33 (100 %)	31 (93 %)	186 (100 %)	99 (100 %)	35 (100 %)	58 (100 %)	203 (100 %)	169 (100 %)	198 (100 %)
I	Rash	35 (45 %)	NE	21 (63,6)	110 (59)	59 (60 %)	20 (57 %)	30 (52 %)	121 (59 %)	70 (41,4 %)	124 (63 %)
f	Síntomas gastrointestinales	70 (90 %)	32 (97 %)	23 (70 %)	171 (92)	79 (80 %)	29 (83 %)	31 (53 %)	198 (97 %)	146 (86 %)	174 (88 %)
n	Shock	68 (87 %)	25 (76 %)	17 (51 %)	70 (38 %)	32 (32 %)	28 (80 %)	29 (50 %)	154 (76 %)	48 (28,4 %)	0 (0,0 %)
i	Conjuntivitis	23 (29 %)	NE	NE	103 (55)	55 (56 %)	NE	26 (45 %)	118 (58 %)	54 (32 %)	104 (52 %)
a	PCR (mg/l)	264 (192-316)	206 (122-291)	250 (156-302)	> 300 (91 %)	219 (150-300)	241 (150-311)	229 (156-338)	21 (14-29)	16 (9-25)	14 (6-23)
L	Eritrosedimentación (mm/h)	NE	NE	53 (28-77)	> 40 (77 %)	61,5 (43-77,5)	NE	NE	NE	NE	NE
a	Procalcitonina (ng/ml)	NE	12 (2,8-24,9)	5,4 (1,8-16,7)	NE	6,2 (2-19,7)	36 (8-99)	NE	NE	NE	NE
b	DD (mg/l)	4,0 (2,3-7,4)	1,7 (9,6-2,4)	3,7 (2,4-5,1)	4,1 (2,2-8,4)	2,4 (1,2-3,7)	5,3 (4,1-9,1)	3,6 (2,1-8,2)	3,0 (1,6-4,9)	1,6 (1,2-5,1)	1,7 (8-3,2)
o	Troponina (ng/l)	157 (43-810)	310 (60-780)	80 (20-170)	50 % elevada	71 % elevada	347 (186-1267)	45 (8-294)	90 (20-480)	50 (10-300)	10 (10-80)
r	Ferritina (µg/l)	1042 (538-1746)	640 (313-1192)	568 (340-954)	> 500 (61 %)	522 (305-820)	NE	610 (350-1280)	610 (347-1139)	422 (207-825)	242 (116-466)

Continúa en página siguiente.

TABLA 2 (Continuación)

Fibrinógeno (mg/dl)	NE	736 (619-870)	627 (455-782)	> 400 (80 %)	624 (506-764)	NE	570 (440-700)	557 (449-713)	566 (430-662)	546 (426-681)
NT-proBNP (pg/ml)	NE	3325 (640-6776)	4328 (2117-13 370)	1194 (390-4833)	Elevado 74/82 (90 %)	5743 (2648-11 909)	788 (174-10548)	4700 (1262-13 646)	1503 (247- 6846)	506 (176- 2153)
IL-6 (pg/ml)	NE	NE	200 (56-330)	NE	116 (37-315)	135 (87-175)	NE	65 (24-258)	41 (21-131)	69 (7-118)
Plaquetas (por mil/l)	125 (75-178)	154 (104-205)	176 (130-282)	< 155 (55 %)	155 (105-233)	NE	155 (104-210)	131 (102-203)	172 (103-245)	150 (113-237)
Respiratorio	36 (46 %) ARMi	6 (18 %) ARMi	ARMi 5 (15 %) y VNI 12 (36 %)	37 (20 %) ARMi y 81 (43,5 %) VNI o CAFO	10 ARMi (10 %) y 23 CAFO o VNI (23 %)	22 (62 %) ARMi y VNI 11 (32 %)	25 ARMi (43 %)	37 (18,7 %) ASR 104 (52,5 %)	30 (19,6 %) ASR 79 (51,6 %)	2 (1,1 %) ASR 18 (10,2 %)
Inotrópico	65 (83 %)	25 (76 %)	17 (51 %)	90 (48 %)	61 (62 %)	28 (80 %)	27 (47 %)	129 (65,2 %)	64 (41,8 %)	28 (15,9 %)
Renal (TRR)	1 (1 %)	0	0	NE	NE	NE	NE	0 (0,0 %)	2 (1,3 %)	0 (0,0 %)
ECMO	3 (3,8 %)	0	1 (3 %)	8 (4 %)	4 (4 %)	10 (28 %)	3 (5 %)	NE	NE	NE
Glucocortico ides	57 (73 %)	23 (70 %)	17 (51 %)	91 (49 %)	63 (64 %)	12 (34 %)	37 (64 %)	145 (73 %)	80 (52 %)	106 (60 %)
IgIV	59 (76 %)	33 (100 %)	18 (54 %)	144 (77 %)	69 (70 %)	25 (71 %)	41 (71 %)	174 (88 %)	96 (62,7 %)	154 (87 %)
Ag. biológicos	17 (22 %)	8 (24,2 %)	22 (67 %)	38 (20 %)	NE	3 (8 %)	11 (19 %)	52 (26,3 %)	34 (22,2 %)	33 (18,8 %)
Anomalías de AC	28 (36 %)	16 (48 %)	NE	NE	9 (9 %)	6 (17 %)	8 (14 %)	40 (21,1 %)	22 (15,8 %)	33 (18,2 %)
Estadía en ARM	NE	3 (2-4)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Estadía	5 (3-6,5)	4 (4-8)	4,7 (4-8)	7 (4-10)	6 (4-9)	NE	NE	5 (4-7)	6 (3-9)	3 (2-5)
Mortalidad	2 (2,6 %)	0	1 (3 %)	4 (2 %)	2 (2 %)	0	1 (2 %)	1 (0,5 %)	9 (5,3 %)	0 (0,0 %)

N = número de pacientes; PCR ag.: reacción en cadena de la polimerasa para antígenos; PCR: proteína C reactiva; DD: dímero D; NT-proBNP: propeptido natriurético cerebral N-terminal; IL-6: interleuquina 6; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; TRR: terapia de reemplazo renal; ARMi: asistencia respiratoria mecánica invasiva; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; Ag. biológicos: agentes biológicos; NE: no específico; Anomalías de AC: arterias coronarias; VNI: ventilación no invasiva; CAFO: cánula de alto flujo nasal; ASR: algún soporte respiratorio.

^a 45 pacientes (el 58 %) cumplían los criterios para un diagnóstico de MIS-C. El resto se incluyó en la definición menos estricta de síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 (PIMS-TS).

^b 45 de 58 pacientes (el 78 %) tenían evidencia de infección actual o previa por SARS-CoV-2.

infiximab, y los dos primeros fueron los más utilizados. La mortalidad global de los 1092 casos analizados fue del 1,7 %.

En la mayor serie descrita (N = 570)²⁰ de niños con MIS-C, los autores realizaron un análisis de clases latentes (ACL), que era una técnica de modelado estadístico que permitía dividir los casos en grupos por similitudes subyacentes. Las variables indicadoras utilizadas en el ACL fueron la presencia o ausencia de resultados positivos para el SARS-CoV-2 mediante RT-PCR o serología, *shock*, neumonía y afectación orgánica o de sistemas (cardiovascular, dermatológico, gastrointestinal, hematológico, neurológico, renal o respiratorio). De esta manera, se dividió a los individuos en tres clases distintas:

La clase 1 (N = 203, el 35,61 %), con pacientes que tenían el mayor número de órganos y sistemas afectados, mayor prevalencia de dolor abdominal, *shock*, miocarditis, linfopenia, PCR marcadamente elevada, ferritina, troponina, péptido (BNP) o *pro-BNP* y resultados positivos en la prueba serológica del SARS-CoV-2 (el 98 %) con o sin resultados positivos de la prueba de RT-PCR del SARS-CoV-2. La clase 2 (N = 169, el 29,65 %), con pacientes que tenían afectación del sistema respiratorio (el 76,3 %), con una tasa de positividad por RT-PCR para SARS-CoV-2 (sin seropositividad) significativamente más alta (el 84,0 %) que la de los pacientes de la clase 1 (el 0,5 %) o de la clase 3 (el 2,0 %) ($p < 0,01$) y con mayor letalidad. La clase 3 (N = 198, el 34,74 %) incluyó a niños de menor edad, con mayor prevalencia de exantema y lesiones mucocutáneas, que cumplieron con más frecuencia los criterios para EK completa (el 6,6 %).

DISCUSIÓN

La definición del síndrome abordado por las distintas entidades presenta diferencias mínimas. La utilizada por el Ministerio de Salud de la Nación de Argentina²³ adopta la de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁴ y difiere de la utilizada por el CDC, que hace referencia al presente manuscrito (Tabla 1) en la menor edad de los pacientes (de 0 a 18 años) y el mayor tiempo de duración de la fiebre (más de 3 días). Asimismo, la documentación de una infección reciente o pasada por SARS-CoV-2 (RT-PCR y/o serología) es un requisito para el Ministerio de Salud de nuestro país, mientras que, tanto para la OMS como para el CDC, la exposición o el posible contacto con un enfermo

de COVID-19 es suficiente.

La aparición de los primeros reportes del MIS-C plantearon la duda de si se trataba de una neoenfermedad, una variante en la presentación del COVID-19 agudo, o bien de una expresión exacerbada en frecuencia, dada la pandemia, de síndromes inflamatorios conocidos. La superposición de síntomas con la EK puede generar incertidumbre diagnóstica. Es así que distintas series la incluyen en el reporte de pacientes con MIS-C, dado que cumplen los criterios diagnósticos de este. Sin embargo, a diferencia de la presentación habitual de la EK, la asociada a SARS-CoV-2 se presenta en pacientes de mayor edad, con mayor falla cardíaca y resistencia a inmunoglobulinas, observada mediante el índice de Kobayashi.^{25,26} Este permite predecir la falta de respuesta a la IgIV en la EK a partir de 7 variables (edad, porcentaje de neutrófilos, recuento de plaquetas, aspartato aminotransferasa sérica, natremia, PCR y días de fiebre), considerando de alto riesgo a los pacientes con puntuaciones iguales o por encima de cuatro puntos.²⁷

En relación con la clínica de presentación, el MIS-C afecta, sobre todo, a pacientes previamente sanos, a diferencia del COVID-19 agudo, en el que la mayor gravedad guarda estrecha relación con la existencia de comorbilidades. Además de orientar el diagnóstico, el perfil hematológico, bioquímico y la evaluación cardiológica permiten evaluar la progresión de la enfermedad y guiar el tratamiento.

Con respecto a la división en clases de presentación del MIS-C propuesta por Godfred-Cato y col.,²⁰ los niños de la clase 1 presentaban un curso clínico compatible con los informes del MIS-C publicados anteriormente sin superposición con COVID-19 agudo o EK. Los pacientes de la clase 2 tenían mayor afectación del sistema respiratorio, lo que indica que la enfermedad podría haber sido, principalmente, COVID-19 agudo o una combinación de este y MIS-C, que acarrea la mayor tasa de letalidad (el 5,3 %) entre las tres clases ($p < 0,01$). Mientras que la clase 3 se encontró más relacionada con la EK clásica, con pacientes de menor edad, mayor afectación mucocutánea y de aneurismas coronarios. Los dos casos presentados en el presente trabajo se encuadran dentro de la clase 1 de las propuestas por Godfred-Cato.²⁰

Existen características clínicas y de laboratorio que pueden orientar la diferencia entre MIS-C y EK secundaria a SARS-CoV-2. El dolor abdominal,

la linfopenia, los valores elevados de *NT-proBNP* y la disfunción miocárdica evaluada mediante ecocardiografía son comunes en el MIS-C.²⁸ Asimismo, la respuesta inflamatoria en el MIS-C es similar a la EK, pero se diferencia de esta en relación con los subconjuntos de células T, IL-17A y biomarcadores asociados con daño arterial. El perfil de autoanticuerpos sugiere la endoglina, una glucoproteína endotelial, como uno de varios objetivos de autoanticuerpos en el MIS-C.²⁹

Los 2 casos descritos en este manuscrito guardan relación con la presentación clínica y la progresión de las distintas series analizadas,

con morbilidad significativa a corto plazo, en términos de la necesidad de intervenciones de cuidados críticos, pero con baja mortalidad y evolución favorable.

En cuanto al tratamiento, estará supeditado al sostén de los órganos involucrados, mientras que el tratamiento específico del síndrome está dado por agentes inmunomoduladores. El momento de inicio y su progresión son consecuencia de la evolución de la enfermedad y de la respuesta terapéutica. Harwood y col., segmentan el tratamiento según el fenotipo de presentación de la enfermedad (EK o no específico).²² Para

FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico en niños

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; EAB: estado ácido base; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; LDH: lactato deshidrogenasa; HMC: hemocultivos; IFI: inmunofluorescencia indirecta de secreciones nasofaríngeas; ECG: electrocardiograma; IgIV: gammaglobulina intravenosa; IL: interleuquinas.

Extraído y modificado *American College of Rheumatology*²¹ y Harwood R.²²

ambos subtipos, la IgIV es el tratamiento de primera línea (2 g/kg), y puede ser necesaria una segunda dosis. Los corticoides en bajas dosis están planteados como una opción en el tratamiento en ambos fenotipos de presentación.

La segunda línea de tratamiento son los corticoides sistémicos (metilprednisolona); su instauración es precoz, ante la no respuesta a la IgIV (24 horas), y la persistencia de pirexia es el principal marcador. En los pacientes con fenotipo de EK menores de 12 meses o con afección coronaria, la 1ª y 2ª línea se administran conjuntamente. Nuestros pacientes recibieron como corticoterapia dexametasona equivalente a 1 mg/kg/día de prednisolona.

La tercera línea de tratamiento son los agentes biológicos. El infliximab es el indicado para el fenotipo EK, mientras que, para la presentación no específica, no existe consenso entre tocilizumab, anakinra e infliximab.²² Se resumen las recomendaciones de la bibliografía en la *Figura 2*.

COMENTARIOS FINALES

En los 2 casos reportados, el MIS-C se presentó como un estado inflamatorio florido en relación con una infección pasada por SARS-CoV-2. Ambos pacientes evolucionaron con compromiso cardiovascular, por lo que requirieron soporte hemodinámico y respiratorio. La respuesta al tratamiento inmunomediado fue favorable en ambos casos.

Dado que los pacientes pediátricos, a menudo, presentan síntomas leves de COVID-19 o son asintomáticos, la incidencia del MIS-C entre los niños infectados con SARS-CoV-2 no se ha podido establecer. Por esto, es fundamental establecer una vigilancia estricta para pesquisar los casos, que requiere de análisis de laboratorio, estudios complementarios, como ecocardiograma, y seguimiento multidisciplinario (infectología, cardiología, reumatología, terapia intensiva), a fin de orientar el diagnóstico en los casos sospechosos y guiar el tratamiento. ■

REFERENCIAS

- Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, et al. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(7):662-6.
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. May 2020; 383(2):187-90.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020. [Acceso: 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://](https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf)
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020; 382(17):1663-5.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(9):882-9.
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(14):422-6.
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs B, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(9):868-73.
- González-Dambrauskas S, Vázquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, et al. Pediatric Critical Care and COVID19. *Pediatrics*. 2020; 146(3):e20201766.
- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9):653-61.
- Ripphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395(10237):1607-8.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. [Acceso: 18 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019. 2020. [Acceso: 17 de julio de 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, 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(9):669-77.
- Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, et al. Characteristics, Cardiac involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Disease of Childhood (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Pediatr*. 2020; 224:141-5.
- Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020; 224:24-9.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):334-46.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):347-58.
- Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020; 142(5):429-36.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(3):259-69.

20. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster M, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(32):1074-80.
21. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol.* [Acceso: 8 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.
22. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, et al. A national consensus management pathway for Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - Temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): The results of a national Delphi process. [Acceso: 8 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20156075v1.full.pdf>.
23. Argentina. Ministerio de Salud. Vigilancia, diagnóstico y manejo institucional de casos en pediatría. [Acceso: 7 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/casos-pediatria>.
24. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief, 15 May 2020. [Acceso: 7 de septiembre 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332095>.
25. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, 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(10239):1771-8.
26. Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, Beyler C, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(9):662-8.
27. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006; 113(22):2606-12.
28. Rowley AH. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two Different Illnesses with Overlapping Clinical Features. *J Pediatr.* 2020; 224:129-32.
29. Rosat Consiglio C, Cotugno N, Sardh F, Pou C, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. [Acceso: 8 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.08.20148353v2>.