

SARS-COV-2 asociado a síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico: a propósito de dos casos

Sánchez González, Jorge Manuel¹
Castellanos Martínez, Javier Moisés²
Portillo Gallo, Jorge H.³
Castellanos-Gutiérrez, Analí⁴
Lazcano Bautista, Sonia⁵

SARS-COV-2 associated with pediatric multisystem inflammatory syndrome: on purpose of two cases

Fecha de aceptación: mayo 2022

Resumen

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, la mayoría de las publicaciones han documentado que aproximadamente 97-98% de los casos registrados ocurrieron en adultos, con mayor gravedad y complicaciones en quienes presentaban comorbilidades. El resto (2 a 3%) afectó a niños, la mayoría de éstos cursó con infección leve o asintomática o con un cuadro respiratorio leve; sin embargo, se han registrado casos en niños que desarrollaron manifestaciones graves, caracterizadas por un proceso inflamatorio multisistémico, incluso en ocasiones definido como tipo enfermedad de Kawasaki atípica o incompleta. Al paso del tiempo se han ido incorporado nuevos hallazgos cuyas características clínicas incluyen fiebre persistente, afectación multiorgánica, con biomarcadores inflamatorios elevados, que se ha descrito como un síndrome inflamatorio mutisistémico pediátrico (SIMP). En fechas recientes, con la aparición de la variante ómicron, en México se incrementaron los contagios e incidencia en niños, además se han presentado con una mayor cantidad de signos y síntomas de alerta, así como su gravedad. Realizamos una revisión de la literatura de casos similares, destacando la importancia del diagnóstico oportuno, biomarcadores más útiles y el seguimiento. Describimos el cuadro clínico, tratamiento y evolución de dos casos infectados por SARS-cov-2 con un proceso compatible, por sus características clínicas, asociado con SIMP moderado. Nuestro objetivo es alertar sobre la mayor ocurrencia del SIMP en niños, propiciar el mejor tratamiento y de forma oportuna, indagar sobre la disminución de secuelas a mediano y largo plazos, así como la probabilidad de daño orgánico y, por ende, años de vida con discapacidad.

Palabras clave: *sars-cov-2, síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, covid-19, ómicron, biomarcadores.*

Abstract

Since the start of the COVID-19 pandemic, most publications have documented that approximately 97-98% of registered cases occurred in adults, with greater severity and complications in those with comorbidities. Of the remaining percentage (2 to 3%) that occurred in children, the majority had mild or asymptomatic infection or mild respiratory symptoms. However, cases have been documented in children who developed severe manifestations, characterized by a multisystemic inflammatory process, even in sometimes defined as atypical or incomplete Kawasaki disease type. Over time, new findings have been incorporated whose clinical characteristics include persistent fever, multiorgan involvement, with elevated inflammatory biomarkers, which has been described as a pediatric multisystemic inflammatory syndrome (PMIS). In recent times, with the presence of the omicron variant, infections and incidence in children in our country have increased, also presenting with a greater number of warning signs and symptoms, as well as their severity. We review the literature of similar cases, highlighting the importance of timely diagnosis, more useful biomarkers, and follow-up. We describe the clinical picture, treatment and evolution of two cases infected by SARS-COV-2 with a compatible process due to its clinical characteristics associated with moderate PMIS. With the aim of alerting about the greater occurrence in children of the PMIS and promoting the best timely treatment and inquiring about the reduction of sequelae in the medium and long term, as well as the probability of organic damage and therefore years of life with disability.

Keywords: *SARS-COV-2, pediatric multisystem inflammatory syndrome, COVID-19, omicron, biomarkers.*

¹ Centro Universitario de Estudios de la Salud de Aguascalientes, A.C., Instituto de Investigación Clínica de México, S.C., Aguascalientes

² Médica campestre, Alba Diálisis y Trasplantes, León, Guanajuato

³ Laboratorio Clínico, Hospital Star Médica, Chihuahua, Chihuahua

⁴ Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional

de Salud Pública (INSP), México

⁵ Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato

Correspondencia: Dr. Jorge Manuel Sánchez González
Centro Universitario de Estudios de la Salud de Aguascalientes, A.C. (CUESA)

Dirección electrónica: juevesm@gmail.com

Introducción

La pandemia por SARS-COV-2, además de que es de las más intensas en los tiempos recientes, es la que mayor información verdadera y falsa ha generado (infodemia) y de la que también se dio a conocer cotidianamente el número de contagios y casos por gravedad y defunción. A nivel mundial, de acuerdo con información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), al 25 de enero de 2022 se reportaron 352 796 704 casos confirmados de COVID-19, incluidas 5 600 434 muertes y la administración de 9 620 105 525 dosis de vacunas. En México, los datos oficiales del 3 al 25 de enero de 2022 reportaron un acumulado de 4 667 829 casos confirmados de COVID-19, así como 303 183 muertes notificadas a la OMS. En esa fecha se notificaron 156 419 272 de dosis de vacunas aplicadas. La tasa de pacientes confirmados con enfermedad por COVID-19 en los últimos 14 días, al momento de este reporte, fue de 438.51 por cada 100 mil habitantes, una de las tasas más altas comparada con las del resto de países, en lo que se ha llamado la cuarta ola, atribuida a la infectividad de la variante ómicrón.¹

Desde el inicio de esta pandemia, la mayoría de los reportes médicos han documentado que aproximadamente 97-98% de los casos de COVID-19 ocurrieron en adultos, con mayor gravedad y complicaciones en los portadores de comorbilidades.² El resto (2 a 3%) afectó a niños, la mayoría de éstos cursó con infección leve o asintomática o con un cuadro respiratorio leve. Se ha establecido que el periodo de incubación del SARS-COV-2 varía de uno a 12.5 días (promedio de cinco a seis días) y que se transmite principalmente por gotas y contacto directo. También se ha documentado la transmisión del virus por personas asintomáticas, a este periodo se le llama presintomático, reportándose hasta 50% de los contagios a través de asintomáticos. Sin embargo, en los últimos meses la definición de caso está cambiando en virtud de las nuevas investigaciones, manifestaciones clínicas, infectividad, variantes del virus y cambios en el periodo de incubación.^{3,4}

En todo el mundo son pocos los niños que han llegado a desarrollar manifestaciones graves, en ellos el padecimiento se ha definido como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP), descrito desde 2020. Publicaciones posteriores refieren que la infección por SARS-COV-2 y el desarrollo de un cuadro clínico severo secundario a la infección, se fundamenta por el conjunto de manifestaciones clínicas de hiperinflamación, fiebre prolongada que puede evolucionar a choque y muerte. En abril de 2020, el Grupo de Estudio de Reumatología de la Sociedad Italiana de Pediatría emitió una alerta ante el incremento de casos de enfermedad tipo Kawasaki (EK) incompleta o atípica, con una mayor resistencia a la inmunoglobulina intravenosa, con tendencia hacia el síndrome de activación macrofágica e ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Dichos reportes los fueron replicando diferentes grupos médicos en el mundo, sobre todo de Europa, documentando mediante estudios de laboratorio y evidencia de infección reciente por SARS-COV-2, o historia de contacto con familiares positivos al virus. Las características clínicas incluyen fiebre mantenida, con afectación de múltiples órganos y sistemas, con resultados positivos de biomarcadores inflamatorios, por lo que nos sumamos en considerarlo como se ha descrito: síndrome

hiperinflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP), que al parecer no siempre se diagnostica oportunamente.^{5,6}

En general, las manifestaciones reportadas en estudios de niños se han descrito como de menor gravedad que en los adultos, incluso en pacientes inmunocomprometidos (cáncer y postrasplantados), sin embargo, algunos evolucionaron hasta requerir cuidados intensivos, por lo que se emitió la ya mencionada definición de caso para su reconocimiento adecuado. Ésta consiste en la presencia de tres criterios: 1) niños con fiebre persistente, inflamación y evidencia de disfunción de uno o más órganos (choque, o compromiso cardiaco, respiratorio, renal, gastrointestinal o neurológico) más otros hallazgos, incluidos criterios parciales o totales para disfunción cardiaca con electrocardiograma anormal; 2) exclusión de cualquier otra causa microbiana del cuadro clínico; y 3) prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para SARS-COV-2 que puede ser positiva o negativa. Las manifestaciones clínicas reportadas como más frecuentes se indican en el cuadro 1.⁷⁻¹⁵

Cuando un caso pediátrico se identifica como sospechoso de COVID-19, se debe confirmar el diagnóstico por laboratorio mediante un RT-PCR, a falta de ésta, mediante la prueba rápida de antígeno durante los primeros cinco a siete días a partir del inicio de los síntomas. La prueba de antígeno no está indicada en personas asintomáticas, dadas las reservas de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Las pruebas de anticuerpos contra SARS-COV-2 pueden ayudar pero tienen muchas limitantes, por ello es mejor no considerarlas.¹⁶ En presencia de una evolución tórpida, se debe buscar definir evidencia de coagulopatía mediante elevación del TP, TPT y dímero-D, sumando también la alteración de biomarcadores de inflamación como: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C-reactiva (PCR), procalcitonina, aminotransferasas; aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), deshidrogenasa láctica (DHL), creatina-fosfoquinasa fracción MB (CK-MB), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubinas, proteínas totales (PT), albumina y ferritina. En casos graves que ameritan internamiento en la UCI y ante la sospecha clínica de evolución al SIMP, si es posible, determinar el propéptido natriurético cerebral (proBNP). En los niños siempre debemos confirmar la ausencia de otra causa de inflamación, como sepsis bacteriana o síndrome de choque tóxico (*Staphylococcus* spp. o *Streptococcus* spp.). En casos con una evolución tórpida, o persistencia de fiebre refractaria y ataque al estado general, se recomienda realizar ecocardiografía y radiografía o tomografía del órgano que se aprecie afectado,¹⁷ ya que se puede tratar de una manifestación agravada de la infección por SARS-COV-2. En este trabajo se describen dos casos con sus manifestaciones clínicas, alteración de biomarcadores, tratamiento y evolución con la finalidad de alertar sobre la presencia de casos agravados en niños infectados por SARS-COV-2.

Descripción de los casos

Se trata de dos niños, uno de 3 años y otro de 4 años 4 meses, ambos hermanos. Con el objetivo de dar seguimiento, control y tratamiento de la infección, así como alertar sobre la evolución a gravedad en pacientes no hospitalizados, en

nuestros casos se diseñó y aplicó una tabla en Excel para registro de signos, síntomas, medicación por horario y por día, oxigenación, ritmo cardíaco, temperatura y medicamentos, los cuales fueron consignados y reportados por los padres cotidianamente al médico tratante.

Los dos pacientes comenzaron su padecimiento con datos clínicos el 1 y 2 de enero de 2022, respetivamente. El primer caso de 3 años de edad empezó con fiebre superior a 41.2 °C y malestar general incipiente, fatiga intensa, hiporexia y anorexia que se fue incrementando al paso de los días. El cuadro febril superior a 38.2 °C, que sólo cedía cuando se le administraba paracetamol en dosis para edad y peso. La saturación de oxígeno desde el primer día no fue inferior a 91% (so₂%), la frecuencia cardíaca promedio al día fue de 110 latidos por minuto (lpm). Continuó presentando fatiga intermitente diaria, hipertermia siempre superior a 38 °C con predominio nocturno, la cual se manejó todo el tiempo con antiinflamatorios por horario alternando ibuprofeno, sin daño pulmonar durante la auscultación. Además se administró vitamina D3 y vitamina C vía oral cada 24 horas. Se tiene como antecedente importante la aplicación de la vacuna contra la influenza tres días antes del inicio del padecimiento, la cual ocasionó fiebre de 39 °C por 24 horas.

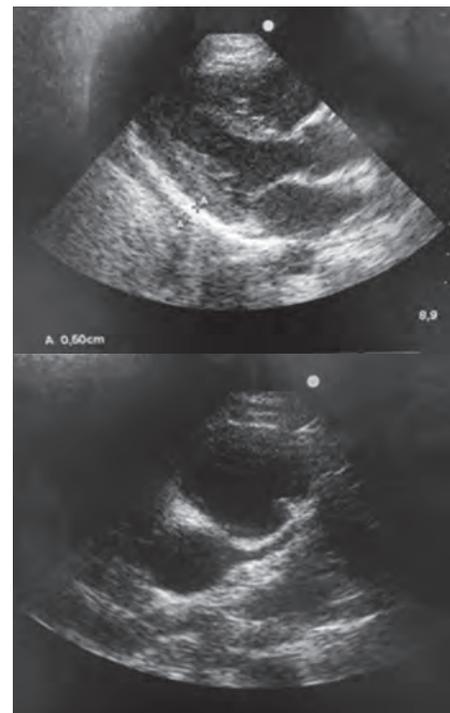
Los signos clínicos persistieron: debilidad, malestar muscular, disminución de so₂% de 97 a 91% en diferentes momentos durante el día, incremento de la FC a 121 lpm y la manifestación constante de hipertermia, así como el inicio de tos no productiva, diarrea ocasional e ictericia leve.

Al séptimo día de la enfermedad se realizaron estudios de laboratorio en los que destacaron los resultados de los biomarcadores que se consignan en el cuadro 1 (caso 1), el resto de estudios practicados, como los índices eritrocitarios, se encontraron dentro de rangos normales. Con estos resultados que revelaron respuesta inflamatoria, el octavo día se indicó aplicación de 4 mg de fosfato sódico de dexametasona intramuscular por siete días. La mejoría de signos y síntomas comenzó el día 14 con disminución de episodios de hipertermia y mejoría del estado general, por lo que se indicó prednisolona oral con esquema de reducción de dosis de corticoesteroides hasta el día 28 de la enfermedad. Debido a que los signos y síntomas persistían, se le practicaron nuevos estudios de laboratorio el día 21 de evolución, y también el séptimo día se le realizó ecocardiograma transtorácico (figura 1) en el que se observó pericarditis con engrosamiento de 3 mm, sin derrame ni lesión coronaria. Los estudios de biomarcadores para control del día 21 se indican en el cuadro 2, el resto de parámetros se encontró dentro de límites normales. El día 27 se realizó un nuevo ecocardiograma transtorácico de control donde se apreció persistencia de pericarditis de mayor extensión, de 3 a 5 mm, sin repercusión hemodinámica (figura 1, derecha), que se consideró como efecto del proceso inflamatorio, así como nuevos estudios de laboratorio de control el día 30 (cuadro 2), se observó mejoría de signos clínicos por lo que se recomendó seguimiento y vigilancia durante cuatro meses sin medicación adicional.

Cuadro 1.
Signos y síntomas clínicos de infección por COVID-19 en niños

Datos clínicos iniciales	
Fiebre	Hiporexia/disminución de la ingesta
Tos habitualmente seca	Hipoactividad
Fatiga	Cianosis
Rinorrea	Rechazo al alimento
Congestión nasal	Diarrea y otros síntomas gastrointestinales (náusea y vómito)
Datos de gravedad	Rash cutáneo
Artralgias, mialgias	Dolor torácico, disnea
Odinofagia/ardor faríngeo	Anosmia
Rinorrea	Ageusia o disgeusia
Confusión, letargo	Conjuntivitis bilateral no supurativa

Figura 1.



Caso 1, izquierda, se aprecia engrosamiento del pericardio (pericarditis) generalizado de 3 mm, algunas zonas hasta 5 mm, sin restricción de la movilidad, cavidades de tamaño y morfología normal, sin lesiones valvulares ni del arco aórtico, coronarias normales. En el estudio de control (derecha) la pericarditis persiste, pero el grosor no es mayor de 3 mm.

Cuadro 2.
Resultados de biomarcadores obtenidos los días 7, 10 y 30 de la enfermedad

Biomarcador	Leucocitos (4.10-10.10 miles/ μ l)	Linfocitos (18.0-43.3 %)	Neutrófilos (39.3-73.7%)	Mono-citos (4.40-12.7%)	Plaquetas (155-450 miles/ μ l)	VSG (0.0-15.0 mm/hr)	Ferritina (21-274.7 ng/ml)	PCR (0.0-5.0 mg/l)	ALT (0.0-55.0 u/l)	AST (5.0-34.0 u/l)	DHL (125-220 u/l)
Caso 1 día 7	4.00	40.97	53.43	5.08	296.8	28.0	64.6	1.1	13.0	52.0	355.0
Caso 1 día 21	13.64	55.0	34.00	10.0	427.0	15.0	37.4	>0.2	15.0	38.0	310.0
Caso 1 día 30	8.26	70.00	20.0	7.00	306.5	6.0	25.8	0.5	15.0	38.1	270.0
Caso 2 día 7	5.27	22.7	69.49	6.81	248.8	20.0	63.8	1.8	17.0	46.0	343.0
Caso 2 día 21	7.73	71.0	24.00	5.0	278.6	11.0	81.9	>0.2	26.0	43.0	291.0
Caso 2 día 30	8.01	65.0	25.01	5.00	258.8	5.0	40.2	0.5	20.0	39.0	349.0

Figura 2.



Caso 2, se observa pericarditis focal de 2-3 mm, sin ocasionar restricción a la movilidad, ésta se confina sólo en la región diafragmática, el resto es normal, cavidades de tamaño y morfología normal, sin lesiones valvulares ni del arco aórtico, coronarias normales. En el estudio de control el pericardio normal, sólo persiste discreto engrosamiento en la región diafragmática de 2 mm.

El segundo caso, de mayor edad, también con el antecedente de aplicación de la vacuna contra la influenza tres días previos, con presencia de febrícula en las primeras 12 horas que cedió espontáneamente, comenzó el padecimiento con fiebre mayor a 38.5°, 24 horas después que su hermano, con menor ataque al estado general y con temperatura superior

a 40 °C en las siguientes 24 horas, igualmente refractaria, que requirió administración de paracetamol e ibuprofeno alternado para control de la hipertermia. Para control estrecho, los padres también consignaron signos y síntomas por horario en tabla Excel, quienes fueron instruidos para reportar en caso de alerta. Este niño también presentó diarrea ocasional y tos no productiva. Al sexto día tuvo seis episodios de hipertermia mayor de 40 °C, así como escurrimiento nasal que duró cinco días. El sexto día inició rash cutáneo y eritema en diferentes partes del cuerpo con prurito intenso, conjuntivitis ligera, adenomegalia importante en el cuello y la cabeza palpables al tacto y ligeramente dolorosas que aumentaron hasta el día 15 (figuras 3 y 4), ictericia leve y palidez de tegumentos que persistieron por seis días. La $so_2\%$ nunca fue menor a 93% y la frecuencia cardiaca máxima osciló de 100 a 110 lpm, concomitante con la fiebre. Al séptimo día de inicio del padecimiento también se hicieron análisis de biomarcadores, los resultados se muestran en el cuadro 2, el resto de los estudios en límites de referencia, incluidos índices eritrocitarios y tiempo de coagulación y tromboplastina parcial. El ecocardiograma transtorácico realizado el séptimo día demostró pericarditis de 3 mm de espesor, sin derrame ni alteraciones cardíacas y sin repercusión hemodinámica (figura 2).

El séptimo día se comenzó aplicación de 4 mg de fosfato sódico de dexametasona intramuscular durante siete días. La mejoría de signos y síntomas comenzó el día 14, disminuyó el rash, la ictericia y las adenomegalias, y se observó un mejor estado general, mantuvo $so_2\%$ arriba de 93%. Posteriormente se continuó con prednisolona oral con esquema de reducción de dosis de corticoesteroides hasta el día 28 de la enfermedad. El segundo ecocardiograma mostró disminución de la pericarditis a 2 mm de espesor en la región diafragmática, sin otras alteraciones.

También se hicieron análisis de biomarcadores de control el día 30 de inicio del padecimiento, los cuales se indican en el cuadro 2. Se prescribió seguimiento y estudio de control en cuatro meses.

Como antecedente relevante para ambos casos, el padre, de 37 años, resultó positivo en la prueba de RT-PCR para SARS-COV-2, sin especificar la variante, 24 horas antes que los casos, y un cuadro clínico con ataque al estado general, fiebre mayor a 40 °C que responde a los antipiréticos, rinorrea, odinofagia, tos no productiva de sólo siete días de evolución hasta la mejoría.

Figura 3.



Caso 2, se aprecia rash cutáneo e hipertrofia ganglionar retroauricular (con induración importante al tacto).

Figura 4.



Caso 2, se observa rash cutáneo difuso en el área frontal de la cabeza e inyección conjuntival e ictericia leve (en la palpación todas las cadenas ganglionares del cuello y la cabeza se encontraron induradas).

Discusión

Como se mencionó, a los casos graves de infección por SARS-COV-2 se les ha comparado con el síndrome de Kawasaki clásico, pero a diferencia de éste, el 80% de ellos ocurren en niños menores de cinco años de edad. Recientemente también se han reportado casos en edad escolar o adolescentes (de 12 a 14 años). Los datos disponibles hasta ahora muestran que el SIMP comparte una vía fisiopatológica común con la descrita en este tipo de síndromes, pero consideramos que hace falta más evidencia y estudios de casos para poderlos asociar a plenitud y comprender su etiopatogenia. Hasta ahora no se ha establecido cuál es el mejor tratamiento porque se requiere una mayor experiencia, demostración de casos, ensayos clínicos controlados y evidencia científica. Por lo tanto, en los casos con evolución tórpida y grave se deberá considerar el SIMP como diagnóstico diferencial, entre otras causas de alteraciones coronarias en lactantes, niños y adolescentes febriles y actuar terapéuticamente de inmediato.^{18,19} Algunos autores también han observado que las aminotransferas AST y ALT se elevan de forma importante, y cuando se relacionan con síntomas digestivos, sugieren posibilidad de daño hepático.^{3-5,20}

En la infección severa se ha reportado un incremento en el nivel de bilirrubina (de 10 a 53%). Al parecer esto se correlaciona con las células T autorreactivas provocadas por virus y la tormenta de citoquinas. El patrón colestásico se observa raramente, y algunos reportes sugieren que la FA es normal.²² En casos severos, cuando la albúmina está disminuida se considera como un biomarcador de mal pronóstico. La elevación de FA y sus isoenzimas hepáticas parecen indicar daño en el parénquima hepático y colestasis. Aun cuando la disfunción hepática grave no es común, se ha reportado en pacientes fallecidos por infección SARS-COV-2, ya que la incidencia de falla hepática asociada alcanza porcentajes de 58 a 78. El daño hepático se debe monitorizar cuidadosamente, ya que se han encontrado elevaciones importantes de ALT asociadas a otras alteraciones gastrointestinales en pacientes con COVID-19. Se ha encontrado que la elevación de aminotransferas incrementan hasta en 40 a 60% de los pacientes con enfermedad grave, en comparación con los asintomáticos o con enfermedad leve, donde se ha reportado elevación hasta en 18 a 25% de casos. La elevación está presente con mayor frecuencia en varones, y en ocasiones acompañada de aumento de CK, CK-MB y DHL. La elevación de CK y DHL concomitantes sugieren la posibilidad de miositis viral que se suma a la elevación de AST.²³⁻²⁶ En estos casos no se analizaron la CK ni CK-MB.

En los dos casos que exponemos, consideramos que la evolución del SIMP fue aguda y de intensidad moderada al compararlos con los datos reportados, ya que presentaron diversos signos y biomarcadores de inflamación multiorgánica que fueron disminuyendo o regresando a valores de referencia conforme avanzaba la enfermedad en el tiempo, sin ameritar hospitalización o cuidados intensivos y manteniendo la $so_2\%$ siempre superior a 91%, de acuerdo con los datos que se consignaban en el reporte cotidiano por horario. Destaca que en ambos casos se mantuvo el ataque al estado general hasta ir disminuyendo a partir del día 10, no así la hipertermia que siguió presentando picos a diferentes horas del día con predominio matutino, la cual

persistió hasta el día 30 de la enfermedad. La elevación de enzimas AST y DHL se mantuvo hasta el día 30. La DHL fue disminuyendo del 60% por encima de referencia, encontrada el día siete en ambos casos, se redujo a 22% por encima de los valores de referencia en el caso 1. En cuanto al caso 2, el día 30 presentó una elevación de 19% con respecto a la cifra del séptimo día. Los leucocitos totales en el caso 1 variaron los 10 primeros días del límite inferior a 35% por arriba del valor superior de referencia, los linfocitos en este caso fueron aumentando hasta el día 30, cuando presentó 70% de linfocitos totales. En ambos casos fue incrementando el porcentaje de linfocitos conforme evolucionó la enfermedad hasta el día 30, junto con la disminución del porcentaje de neutrófilos totales, de acuerdo con lo que se presenta en las infecciones virales. Los monocitos no presentaron alteración en su porcentaje en ninguna de las tres determinaciones. La VSG sólo se encontró por arriba del valor de referencia en el estudio del día siete en ambos casos (en 86.6 y 33.3%, respectivamente), regresando al valor de referencia en los siguientes análisis.

La pericarditis observada por ultrasonido fue sin derrame y de 3 y 5 mm en cada caso, que fue disminuyendo al día 21 y sin otra manifestación cardíaca, lo que denota el efecto de la infección, conforme con lo reportado por diferentes autores. Durante la fase aguda de los primeros 10 días, la $SO_2\%$ siempre se encontró en rango mayor a 92%, y las manifestaciones clínicas no requirieron hospitalización. La evolución clínica encontrada concuerda con reportes de casos similares.^{9-10,19} En ambos casos se presentó leucopenia, más intensa en el caso 1 y persistente en el caso 2, que se acompañó de disminución de eosinófilos en ambos casos, las plaquetas se encontraron dentro del rango de referencia. La VSG se elevó en ambos casos en el séptimo día en 80% y 33%, respectivamente, ambas se observaron en rangos normales en el día 10, lo que indica que este estudio es útil en los primeros siete días de la enfermedad y podría considerarse indicador de evolución de la infección. La ferritina que se ha reportado como útil para denotar evolución hacia la gravedad, fue normal en ambos casos en las tres determinaciones. La PCR se encontró dentro de referencia el día siete, pero se observó menor a 0.2 mg/L en el día 10. Las enzimas AST y DHL fueron los biomarcadores que mayor elevación tuvieron; la AST se encontró elevada en ambos casos: en 53 y 35% el día siete, y el día 10 en 11.1 y 26.4% en los casos 1 y 2, respectivamente. La DHL se encontró elevada en ambos casos: 61.3 y 55.9% el día siete. Aun cuando disminuyeron los niveles el décimo día, persistió su elevación en 40.9 y 30.2% en los casos 1 y 2, respectivamente, lo que indicaría el daño orgánico generado y su evolución hacia la mejoría.

Los hallazgos en ambos casos son congruentes con lo reportado en la literatura respecto del SIMP, que corresponden con una manifestación moderada de la infección por SARS-COV-2, ya que los otros biomarcadores y los enzimáticos, ferritina y ALT se mantuvieron en rangos de referencia. Se documentó la inflamación multiorgánica, pericarditis, alteraciones en la piel, diarrea, inflamación de vías aéreas superiores y ataque al estado general. En ninguno de los dos casos los pulmones presentaron signos graves inflamatorios, y la $SO_2\%$ siempre se mantuvo arriba de 92%, sumado a que el ataque al estado general fue mejorando conforme pasaban los días.

Es importante señalar el riesgo de incidencia de la infección en la comunidad y estar alertas, ya que los casos reportados en una ciudad del centro de México, de las cinco más pobladas, en el periodo de un importante incremento de nuevos casos asociados a la llamada "cuarta ola" estaban en un promedio diario de 1 135 nuevos casos (los siete primeros días del año). Con estos datos, el estado de Guanajuato ocupaba el 10° lugar en el país con 40 256 casos confirmados activos y un total acumulado de 205 008 casos. La incidencia informada (sin conocer el *Ro* exacto) sin duda predecía sin conocer la tasa de ataque viral, el incremento de contagios comunitarios y familiares en ese periodo, que se sumaba a la relajación de las medidas sanitarias en la comunidad y el regreso a clases. La edad media de los casos positivos entonces era de 39 años, y el cuadro clínico, los signos y síntomas más frecuentes en todos los grupos de edad eran: cefalea 82%, tos 80.0%, mialgias 62%, odinofagia 58.6%, fiebre 58.6%, anosmia 26% y cianosis en sólo el 2.6%, que fueron diferentes al de nuestros dos casos, donde el signo inicial y más prevalente fue la fiebre, seguido de ataque al estado general y presencia de rash cutáneo, tos e hipertrofia ganglionar y alteración de biomarcadores. Destaca que los datos promedio en la población adulta son diferentes a los encontrados en niños. Los cuales se han ido modificando en el tiempo, probablemente debido a la diferente infectividad de las variantes predominantes.

Sin duda la pandemia por SARS-COV-2 sorprendió a todo el orbe, junto con la aparición de nuevas variantes, tasa de ataque del virus, nuevas y variadas manifestaciones de signos y síntomas y particularmente la alerta en infección en niños, motivo de este reporte, que presentan un grado moderado de este SIMP, que se suma al asombro e inquietud.²¹ Al inicio de la pandemia parecía que el virus afectaba sólo a personas mayores de edad y generaba gravedad y muerte específicamente en portadores de comorbilidades diversas, pero con el paso del tiempo se fue modificando y hoy presenta predominio de infección de las vías aéreas superiores y otros órganos. En los casos de infección pediátrica se ha demostrado una tormenta de citoquinas similar a la descrita en adultos, pero con un espectro clínico diferente. Cuando evoluciona hacia SIMP se presenta una diversidad de signos y síntomas con aumento de niveles de los biomarcadores de inflamación aguda que se presentan en distinta magnitud, que han sido comunes en todos los casos. Los órganos afectados con mayor frecuencia involucran al corazón, el riñón, el pulmón, el sistema hematopoyético, gastrointestinal, la piel y el neurológico. El aumento de troponina (ctnl) es otro biomarcador que reportan como indicador de reducción de la función sistólica o arterias coronarias dilatadas, a descartar probable aneurisma pequeño debido al daño muscular o pericarditis. Diversos autores han reportado que la elevación ctnl media fue de 494 ± 37 ng/L en pacientes con SIMP. La ferritina y el dímero D elevados pueden ser indicadores de evolución de la enfermedad, marcadores pronósticos de gravedad o riesgo de trombosis. El aumento del propéptido natriurético cerebral (proBNP), que es secretado fundamentalmente por los cardiomiocitos y liberado a la circulación, es una respuesta a la dilatación ventricular y a la sobrecarga de presión que provoca natriuresis, vasodilatación, inhibición del sistema renina angiotensina y de la actividad del sistema nervioso simpático. Se ha informado

que los pacientes con SIMP muestran niveles de B (BNP)/pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) más altos que los enfermos con COVID-19 no grave. En un estudio reciente, el proBNP con cifras ≥ 282 ng/L predijo el desarrollo de SIMP con sensibilidad de 100% y especificidad de 93%, la CK-MB con cifras ≥ 2.95 u/L con 80% de sensibilidad y 77.6% de especificidad, la troponina I con cifras ≥ 0.03 ng/L con 60% de sensibilidad y 99.2% de especificidad. Con base en lo anterior, estos biomarcadores pueden ser de utilidad en la evolución, predicción y detección temprana de inflamación multiórganica y, en especial, daño cardíaco en pacientes pediátricos con COVID-19 y la morbimortalidad relacionada.²²⁻³¹

Es importante estar atentos a si la enfermedad prospera y mantiene la severidad, ya que hasta ahora en la mayoría de los reportes e investigaciones no se encuentra algún tratamiento de consenso o estandarizado que sea específico para pacientes pediátricos, por lo que se debe considerar la aparición de todo nuevo signo clínico en el transcurso de la enfermedad. En los casos abigarrados, con afectación de moderada a grave, con ataque al estado general, fiebre alta y en especial sin la prueba RT-PCR positiva, que induciría a pensar que el paciente no está infectado, se deberán incluir los biomarcadores de inflamación mencionados y realizar estudios de gabinete cardíacos para descartar afección miocárdica asociada a la alteración en la coagulación; asimismo, deberán descartarse otras causas infecciosas mediante hemocultivos, urocultivos, detección de otros virus respiratorios por PCR, carga viral para virus Epstein-Barr, citomegalovirus, influenza, adenovirus, parvovirus, enterovirus, *Echovirus* y VIH (estudios de gabinete como radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, así como ultrasonido abdominal).²⁶⁻²⁹

Ante la falta de evidencia de la magnitud de las complicaciones, definitivamente el reto será evitar contagios en niños aún no vacunados. Como se mencionó, hasta ahora no tenemos conocimiento con evidencia clara de los efectos a largo plazo de la infección y sus secuelas. Se ha reportado que existe la posibilidad de que la acumulación de mutaciones diversas de SARS-COV-2 generen nuevas variantes que tengan una mayor o menor patogenicidad e infectividad, como las 26 variantes de delta que circularon hasta diciembre de 2021 en México y la nueva variante ómicron BA.1 que ya está presente en nuestro país; o la ómicron BA.1.1 que circula en el sur de Estados Unidos y se incrementa también en México, sin evidencia en la actualidad de sus efectos.

Otra reflexión importante es que no sabemos los efectos de la infección en la calidad de vida de los niños y jóvenes infectados, ni de su impacto en la salud colectiva a

largo plazo por el daño en diferentes órganos, y cuyas consecuencias incluso pueden ocasionar alguna discapacidad. Al igual que muchos investigadores, la OMS se pronunció en favor de la vacunación en niños, y diversos reportes indican que es segura la aplicación de un tercio de la dosis de los adultos. El objetivo es evitar la infección individual para cuidar la salud colectiva. En los niños menores de un año se está acumulando evidencia de mayor número de contagios y presentación de manifestaciones más severas debido al aumento de casos con síntomas persistentes, los cuales van más allá de las seis semanas, e incluso meses, del denominado "COVID prolongado o largo" y sus consecuencias, sumado a la posibilidad de reinfecciones.

Es necesario cuestionarnos acerca de cuántos casos pediátricos no se estudian apropiadamente por diferentes factores, así como por el enmascaramiento de las manifestaciones clínicas asociadas a un espectro de signos y síntomas de severidad variable. A principios de 2021 se reportaron alrededor de 100 mil menores infectados y 900 muertes asociadas, sin considerar el subregistro que puede ser mucho mayor al oficial. Se debe reflexionar sobre las posibles secuelas a corto, mediano y largo plazo observadas en pacientes que han cursado la enfermedad sin atención médica, además del reducido porcentaje de casos en que se ha demostrado la existencia de manifestaciones clínicas de hiperinflamación asociadas a la infección por SARS-COV-2 en niños y considerar un seguimiento estrecho, ya que algunos de estos casos pueden evolucionar a un SIMP.^{4,9,32}

En niños se ha encontrado que hasta 75% refiere al menos un síntoma constante, la mayoría (53%) dos o más síntomas concurrentes o persistentes que con cualquier otra infección distinta del SARS-COV-2. Los síntomas que van de 12 a 25% incluyeron fatiga persistente, irritabilidad, cambios de humor, dolores de cabeza, rinorrea, tos y anosmia/disgeusia. Se necesita más investigación para distinguir los síntomas de COVID-19 prolongado de las molestias asociadas a la pandemia. Cada síntoma persistente es importante en términos del bienestar del niño durante la recuperación. Los riesgos y las cargas de las enfermedades cardiovasculares fueron evidentes incluso entre quienes la infección aguda no requirió hospitalización, por ello la insistencia en la valoración de la función orgánica del corazón y sistemas afectados, también en los niños.³³⁻³⁵

Conflicto de interés

Los investigadores declaran que no existen conflictos de interés en el desarrollo de este artículo. Los datos personales fueron disociados.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS), "Tablero de emergencias sanitarias. OMS (COVID-19)". Disponible en: <https://covid19.who.int/region/amro/country/mx>.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS), "Alocución del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19, celebrada el 8 de mayo de 2020". Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-8-may-2020>.
3. Riphagen, S., Gómez, X., González-Martínez, C., Wilkinson, N. y Theocharis, P., "Hyperinflammatory shock in children during the COVID-19 pandemic", *Lancet*, 2020, 395: 1607-1608. DOI: 10.1016/S01406736(20)31094-1 Epub 2020 7 de mayo.
4. Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M. *et al.*, "An outbreak of severe

- Kawasaki-like illness in the Italian epicenter of the SARS-COV-2 epidemic: an observational cohort study", *Lancet*, 2020, 13 de mayo. doi: 10.1016/S01406736(20)31103-X.
5. Soma, V.L., Shust, G.F. y Ratner, A.J., "Multisystem inflammatory syndrome in children", *Curr Opin Pediatr*, 2021, 33 (1): 152-158. doi: 10.1097/MOP.0000000000000974.
 6. Jones, V.G., Mills, M., Suárez, D. *et al.*, "COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case", *Hosp Pediatr*, 2020, 123.
 7. Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., Bonanomi, E. y D'Antiga, L., "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. DeBiasi, R.L., Song, X., Delaney, M., Bell, M., Smith, K., Pershad, J. *et al.*, "Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC Metropolitan Region", *J Pediatr*, 2020, (20): 30581-30583.
 9. Mahase, E., "COVID-19: sases of inflammatory syndrome in children surge after urgent alert", *BMJ*, 2020, 369: 1990.
 10. Belhadjer, Z., Méot, M., Bajolle, F., Khraïche, D., Legendre, A., Abakka, S. *et al.*, "Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of the global SARS-COV-2 pandemic", 17 de mayo de 2020; doi: 10.1161/CIRCULACIÓN.AHA.120.048360.
 11. DeBiasi, R.L., Song, X., Delaney, M., Bell, M., Smith, K., Pershad, J. *et al.*, "COVID-19 severe in children and young adults in the Washington, DC Metropolitan Region", *J Pediatr*, 2020, 13 de mayo. doi: 10.1016/j.peds.2020.05.007. En línea antes de la impresión.
 12. Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., Bajolle, F., Fourgeaud, J., Angoulvant, F. *et al.*, "Kawasaki disease outbreak in children during the COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France", 14 de mayo de 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.10.20097394>.
 13. Deza León, M.P., Redzepi, A., McGrath, E., Abdel-Haq, N., Shawaqfeh, A., Sethuraman, U. *et al.*, "Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19", *J Pediatric Infections Dis*, 2020, 22 de mayo. doi: 10.1093/jpids/piaa061.
 14. Soma, V.L., Shust, G.F., Ratner, A.J., "Multisystem inflammatory syndrome in children", *Curr Opin Pediatr*, 2021, 33 (1): 152-158. doi: 10.1097/MOP.0000000000000974.
 15. Montaña-Luna, V.E. y Miranda-Novales, M.G., "Update on clinical management of COVID-19 in pediatric patients: after a year of pandemic", *Rev Mex Pediatr*, 2021, 88 (1): 31-45. doi.org/10.35366/99417.
 16. Sánchez-González, J.M., Portillo-Gallo, J.H., Ishida-Gutiérrez, C., Rivera-Cisneros, A.E. y Franco Santillán, R., "Igg anti-SARS-COV-2 antibodies and their correlation with clinical signs and symptoms in Northern Mexico", *Rev Mex Infectología y Microbiología*, 2022, 42. Aceptado para publicación.
 17. Gallo Marín, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E.J., Chiang, S.S., Salazar-Mather, T.P., Dumenco, L., Savaria, M.C., Aung, S.N., Flanigan, T. y Michelow, I.C., "Predictors of the severity of COVID-19: a review of the literature", *Medical Virology*, 2021, 31 (1): 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>.
 18. De Souza, T.H., Nadal, J.A., Nogueira, R.J.N., Pereira, R.M. y Brandão, M.B., "Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review", *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55 (8): 1892-1899. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.24885>.
 19. COVID-19 Treatment Guidelines Panel, "Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines", National Institutes of Health. Disponible en: <https://files.covid-19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
 20. Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kafrou, M., Jones, C.E., Shah, P. *et al.*, "Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-COV-2", *JAMA*, 2020, 324 (3): 259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
 21. World Health Organization (WHO), "Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19", 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisysteminflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
 22. Kaushik, S., Aydin, S.I., Derespina, K.R., Bansal, P.B., 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: 24-29. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045.
 23. Agarwal, A., Chen, A. y Ravindran, N., "Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19", *Journal Of Clinical And Experimental Hepatology*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.03.001>.
 24. Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D. y Zheng, X., "Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections", *Liver Int*, 2020, 40 (5): 998-1004.
 25. Jin, X., Lian, J.S., Hu, J.H. *et al.*, "Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms", *Gut*, 2020. doi: 10.1136/gut.jnl-2020-320926.
 26. Chai, X., Hu, L., Zhang, Y. *et al.*, "Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-ncov infection. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
 27. Castagnoli, R., Votto, M., Licari, A. *et al.*, "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2) infection in children and adolescents: a systematic review", *JAMA Pediatr*, 2020, 1467.
 28. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jian, F., Jian, K. *et al.*, "Epidemiology of COVID-19 among children in China", *Pediatrics*, 2020, 145 (6): e20200702. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/145/6/e20200702>.
 29. Matthai, J., Shanmugam, N. y Sobhan, P., Indian Society of Pediatric Gastroenterology HPAN, Pediatrics PGCOIAO, Coronavirus disease (COVID-19) and the gastrointestinal system in children", *Indian Pediatr*, 2020.
 30. Zhao, Y., Patel, J., Huang, Y., Yin, L. y Tang, L., "Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: a meta-analysis", *Am J Emerg Med*, 2021, 49: 62-70. doi:10.1016/j.ajem.2021.05.044.
 31. Güllü, U.U., Güngör, Ş., İpek, S., Yurttutan, S. y Dilber, C., "Predictive value of cardiac markers in the prognosis of COVID-19 in children", *Am J Emerg Med*, 2021, 48: 307-311. doi:10.1016/j.ajem.2021.06.075.
 32. Pouletty, M., Borocco, C., Ouldali, N. *et al.*, "Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-COV-2 mimicking Kawasaki disease

- (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort", *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020, 79: 999-1006.
33. Xie, Y., Xu, E., Bowe, B. *et al.*, "Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19", *Nat Med*, 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>.
34. Ieva, R., Smane, L., Anda, K.U., Zanda, P., Iveta, R., Lizete, K. y Pavare, J., "Comparison of persistent symptoms after COVID-19 and other non-SARS-COV-2 infections children", *Frontiers in Pediatrics*, 2021, 9 (1):13. doi: 10.3389/fped.2021.752385. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2021.752385>.
35. Daugherty, S.E., Guo, Y., Heath, K., Dasmariã, M.C., Jubilo, K.G., Samranvedhya, J. *et al.*, "Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-COV-2 infection: retrospective cohort study", *BMJ*, 2021, 373: 1098. doi:10.1136/bmj.n1098.