

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19

Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19

Edilberto Pérez Torres^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-7551-7678>

Eddy Percy Ríos Urpay¹ <https://orcid.org/0000-0002-5770-6499>

¹Hospital Nacional Ramiro Priale Priale. Huancayo, Perú.

²Universidad Nacional del Centro del Perú. Huancayo, Perú.

*Autor para la correspondencia: eperez@uncp.edu.pe

RESUMEN

Introducción: La afectación de la COVID-19 en niños es leve o asintomática, en la mayoría de los casos, pero un pequeño porcentaje presenta enfermedades graves que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, uno de ellos es el síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19, caracterizado por fiebre, reactantes de fase aguda elevado y afectación de varios órganos.

Objetivo: Informar dos casos con síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID - 19, en la Ciudad de Huancayo - Perú.

Presentación de los casos: Caso 1: paciente varón de 3 años, con un tiempo de enfermedad de 12 días que inicio con síntomas de vías respiratorias superiores y fiebre por tres días y con malestar general y 4 días antes del ingreso presenta fiebre en forma persistente, dolor abdominal tipo cólico asociado a vómitos, también inicia con exantema purpúrica en miembros inferiores. Cuenta como antecedente padre con prueba de PCR - RT para COVID -19 positivo 3 semanas antes del ingreso del menor. Caso 2: paciente varón de 10 años, con antecedente de neumonía por COVID-

19, 15 días antes del ingreso, acude con un tiempo de enfermedad de 3 días caracterizado por fiebre, fatiga y palpitations que se exacerban con la actividad física

Conclusiones: El síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID - 19 es una enfermedad nueva que requiere atención multidisciplinaria en una unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Palabras clave: síndrome inflamatorio multisistémico; niños; COVID -19.

ABSTRACT

Introduction: The condition of COVID-19 in children is mild or asymptomatic in most cases, but a small percentage has serious diseases that require admission to the pediatric intensive care unit, one of them is the multisystemic inflammatory syndrome in children associated with COVID-19, characterized by fever, high acute phase reactants and involvement of various organs.

Objective: To report two cases with multisystemic inflammatory syndrome in children associated with COVID - 19, in Huancayo City - Peru.

Case report: Case 1: A 3-year-old male patient had 12-day illness period that began with upper respiratory symptoms, fever for three days, general discomfort and 4 days before admission, he showed with persistent fever, colicky abdominal pain associated with vomiting, also he had a purpuric rash on the lower limbs. As a background, his father tested positive for the PCR -RT test for COVID -19, 3 weeks before the child's admission. Case 2: A 10-year-old male patient, with a history of COVID-19 pneumonia, 15 days before admission, he had a 3-day illness period characterized by fever, fatigue and palpitations that exacerbated by physical activity.

Conclusions: The multisystemic inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 is a new disease that requires multidisciplinary management in a pediatric intensive care unit.

Keywords: multisystemic inflammatory syndrome; children; COVID -19.

Recibido: 5/10/2020

Aceptado: 30/05/2021

Introducción

El virus SARS-CoV-2, es el agente causal de la pandemia actual COVID -19 declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mes de marzo 2020, este nuevo virus puede producir enfermedades respiratorias agudas, desde presentaciones leves hasta fulminantes especialmente en los adultos.⁽¹⁾

Los niños y adolescentes constituyen una pequeña proporción de casos de COVID -19 y muestran manifestaciones leves y asintomáticas. Según las estadísticas internacionales los casos pediátricos representan entre 2,1 a 7,8 % de los casos confirmados de COVID -19.⁽²⁾

En los últimos meses de esta pandemia, se han descrito casos en los niños y adolescentes con afectaciones multisistémicas asociados a COVID -19, que se desarrollan en el periodo posinfeccioso en lugar de presentarse en la etapa aguda de la enfermedad.⁽²⁾

Las manifestaciones clínicas de estos casos en los niños y adolescentes son muy distintas a otros síndromes inflamatorios conocidos hasta el momento como la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico.⁽³⁾

El síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID -19 (MIS-C) en niños y adolescentes puede provocar un shock y una falla orgánica múltiple que requiera el ingreso a la unidad de cuidados intensivos con atención multidisciplinaria.⁽⁴⁾

Se presentan dos casos con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID - En el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de la Ciudad de Huancayo - Perú, ingresan do niños con síntomas representativos de COVID-19 (MIS-C)

El objetivo de este trabajo es informar dos casos con síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19.

Presentación de los casos clínicos

Caso 1. Paciente varón de 3 años de edad, procedente de la zona urbana, sin afecciones previas , ingresa al servicio de emergencia con un tiempo de enfermedad de 12 días que inició con síntomas de vías respiratorias superiores como congestión nasal y tos, también fiebre por 3 días luego persiste con malestar general y 4 días antes del ingreso presenta fiebre (38,5 °C) en forma persistente, dolor abdominal tipo cólico asociado a vómitos, también inicia con exantema purpúrico en miembros inferiores y artralgias en tobillos y rodillas. Cuenta como antecedente, el padre con prueba de PCR -RT para COVID -19 positivo 3 semanas antes del ingreso del menor.

Al examen físico, paciente lúcido, taquicárdico, presión arterial media dentro de límites normales, cavidad oral con presencia de petequias en paladar blando, lengua sin alteraciones, ojos sin inyección conjuntival; a nivel cardiaco ruidos cardiacos con buen tono sin soplo cardiaco; abdomen blando depresible, con dolor difuso sin reacción peritoneal, en miembros inferiores presenta exantema purpúrico que se extiende desde los pies hasta los muslos, aumento de volumen de ambos pies y tobillos. Las imágenes se tomaron con la autorización de la madre del menor (Fig.1A y B).

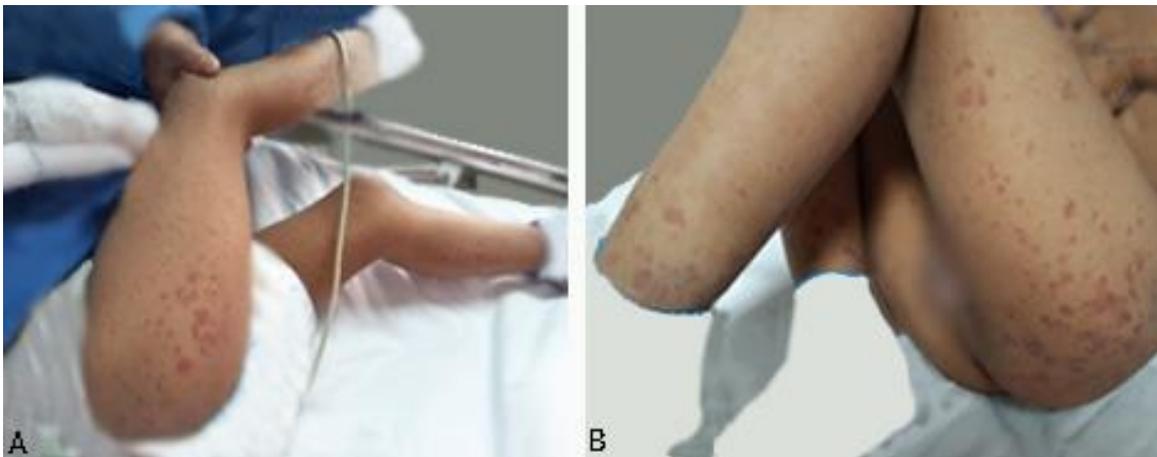


Fig. 1 - A y B: exantema purpúrico en miembros inferiores.

Los datos de laboratorio al ingreso informan: leucocitosis $17\ 870 \times \text{mm}^3$, plaquetas $832\ 000 \times \text{mm}^3$, proteína C reactiva 300mg/L , procalcitonina $0,16 \text{ng/ml}$, Dímero D $7723,40 \text{ng/ml}$, ferritina $57,32 \text{ng/ml}$, IgM no reactivo para COVID 19 y IgG reactivo para COVID-19, resto de exámenes dentro de límites de normalidad, hemocultivos negativos.

Por la alta sospecha de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID -19 (MIS-C) se solicita ecocardiografía con el hallazgo de arteria coronaria derecha de 5mm y arteria coronaria izquierda 4mm , incrementados para su edad y consideradas como aneurisma de ambas arterias coronarias y también derrame pericárdico laminar, resto de hallazgo dentro de límites normales.

Se inicia tratamiento con inmunoglobulina 2g/kg , es su segundo día de internación además recibió aspirina 50mg/kg/día por 3 días luego 5mg/kg/día por 7 días y a la vez recibió enoxaparina a dosis profiláctica por 7 días. Control de proteína C reactiva de 24mg/L al tercer día de tratamiento por lo cual continúa con el método establecido y monitoreo en unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Después de 10 días de tratamiento se realiza control de ecocardiografía con el hallazgo de arteria coronaria derecha de 3 mm y arteria coronaria izquierda 3 mm, sin derrame pericárdico y último control de proteína C reactiva de 7 mg/L. Paciente dado de alta con controles posteriores.

Caso 2. Paciente varón de 10 años de edad, procedente de zona urbana, con antecedente de neumonía por COVID-19 con IgM reactiva 15 días antes del ingreso. Requiere hospitalización por 7 días, ingreso en el servicio de emergencia con un tiempo de enfermedad de 3 días caracterizado por fiebre (38° C), fatiga y palpitaciones que se exacerban con la actividad física.

Al examen físico, paciente lúcido, taquicárdico por momentos, presión arterial media dentro de límites normales, cavidad oral sin alteraciones, ojos con inyección conjuntival bilateral no purulenta, a nivel cardíaco ruidos cardíacos con buen tono sin soplo cardíaco, resto de órganos y sistemas sin alteraciones. Las imágenes se tomaron con la autorización de la madre del menor (Fig. 2 A y B).



Fig. 2 - A y B. Inyección conjuntival bilateral no purulenta.

Los datos de laboratorio al ingreso con leucocitosis 4970 x mm³, plaquetas 383 000 x mm³, proteína C reactiva 48 mg/L, procalcitonina 0,26 ng/ml, ferritina 176,7 ng/ml, IgM no reactivo para COVID-19 y IgG reactiva para COVID-19, resto de exámenes dentro de límites de normalidad, hemocultivos negativos.

Por la alta sospecha de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 (MIS-C) se solicita ecocardiografía con el hallazgo de arteria coronaria derecha de 7 mm y arteria coronaria izquierda 5 mm, incrementados para su edad considerando como aneurisma de ambas arterias coronarias, resto de hallazgo dentro de límites normales.

Se inicia tratamiento con inmunoglobulina 2g/kg, es su primer día de internación además recibió aspirina 50mg/kg/día por 3 días luego 5 mg/kg/día por 7 días. Control de proteína C Reactiva 41 mg/L al tercer día de tratamiento por lo cual continúa con el método establecido y monitoreo en unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Después de 10 días de tratamiento se realiza control de ecocardiografía con el hallazgo de arteria coronaria derecha de 4 mm y arteria coronaria izquierda 4 mm y último control de proteína C reactiva de 1,12 mg/L. Paciente dado de alta con controles posteriores.

Discusión

Se reporta los 2 primeros casos de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID -19 (MIS-C) en niños y adolescentes en la Ciudad de Huancayo ubicado sobre los 3200 msnm, con buenos resultados tras su atención médica.

Se utilizan diferentes definiciones de casos para este fenotipo inflamatorio multisistémico asociado a COVID -19 en niños y adolescentes según el país.

El Reino Unido ha utilizado el término síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 (PIMS-TS) con criterios que incluyen manifestaciones clínicas, disfunción orgánica, pruebas de PCR para COVID-19, que puedan ser positivas o negativas y exclusión de cualquier otra causa microbiana. ⁽⁵⁾

La definición de síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID- 19 (MIS-C) es utilizado por la CDC de EE. UU., que se basa en la presentación clínica, evidencia de enfermedad grave y afectación de órganos múltiples (dos o más), sin diagnósticos alternativos plausibles y una prueba positiva para infección actual o reciente de COVID-19 o exposición a COVID-19 dentro de las últimas 4 semanas antes del inicio de las manifestaciones clínicas. ⁽⁶⁾

La OMS también utiliza una definición similar de caso para MIS-C que incluye presentación clínica, marcadores elevados de inflamación, evidencia de infección o contacto con pacientes que tienen COVID-19 y exclusión de otras causas microbianas. ⁽⁴⁾ En la siguiente tabla se describen las definiciones preliminares para MIS-C y el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Kawasaki. ⁽²⁾

Tabla - Definiciones preliminares para síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19

Definiciones	MIS-C asociado a COVID-19	PIMS-TS	MIS-C asociado a COVID-19	Enfermedad de Kawasaki completo	Enfermedad de Kawasaki incompleto
Organización o publicación	OMS	Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU.	Asociación Americana del Corazón	Asociación Americana del Corazón
Años	0-19 años	Niño (edad no especificada)	<21 años	Niño (edad no especificada)	Niño (edad no especificada)
Inflamación	Fiebre y marcadores inflamatorios elevados durante 3 días o más	Fiebre y marcadores inflamatorios elevados	Fiebre y marcadores inflamatorios elevados	Fiebre que dura 5 días o más *	Fiebre que dura 5 días o más *
Principales características	Dos de los siguientes: (A) erupción o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies); (B) hipotensión o shock; (C) características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos de ecocardiograma o troponina elevada o péptido natriurético de tipo N-terminal pro B); (D) evidencia de coagulopatía (tiempo de protrombina elevado, tiempo de tromboplastina parcial y dímeros D elevados); y (E) problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)	Disfunción de un solo órgano o de múltiples órganos (shock o trastorno respiratorio, renal, gastrointestinal o neurológico)	Enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización; y afectación de varios órganos (dos o más) órganos (cardíacos, renales, respiratorios, hematológicos, gastrointestinales, dermatológicos o neurológicos)	Cuatro o más características clínicas principales: (A) eritema y agrietamiento de labios, lengua de fresa o mucosa oral y faríngea; (B) inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado; (C) erupción; (D) eritema y edema de manos y pies en fase aguda y descamación periungueal en fase subaguda; y (E) linfadenopatía cervical	Dos o tres características clínicas principales o un ecocardiograma positivo
Exclusión	Otra causa microbiana de inflamación.	Cualquier otra causa microbiana	Otros diagnósticos alternativos plausibles
Estado del SARS-CoV-2	PCR-RT, prueba de antígeno o serología positiva; o cualquier contacto con pacientes con COVID-19	PCR-RT positivo o negativo	PCR-RT positiva, serología o prueba de antígeno; o exposición al COVID-19 en las últimas 4 semanas antes del inicio de los síntomas

MIS-C: síndrome inflamatorio multisistémico en niños; PIMS-TS: síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2.

En presencia de cuatro o más características clínicas principales, particularmente cuando hay enrojecimiento e hinchazón de las manos y los pies, el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se puede hacer con solo 4 días de fiebre.

* Fuente: Adaptado de: Li Jiang, *et al.* COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents.

En: www.thelancet.com/infection

En el caso 1, se cumplen los criterios de la OMS como la fiebre y reactantes de fase aguda elevado por más de 3 días, también presenta signos de inflamación mucocutáneo (oral y pies), anomalías coronarias con estudio ecocardiográfico, evidencia de coagulopatía con dímero D elevado y finalmente manifestaciones gastrointestinales agudas, finalmente con prueba serológica positiva para COVID-19.

En el caso 2, se cumplen los criterios de la OMS como la fiebre y reactantes de fase aguda elevados por 3 días, también presenta conjuntivitis no purulenta y anomalías coronarias con estudio ecocardiográfico y serología positiva para COVID-19.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes según estudio con mayor población, con 570 casos notificados entre marzo y julio de 2020, son las manifestaciones gastrointestinales en el 90,9 % como dolor abdominal, vómitos y diarrea, cardiovasculares en 86,5 % de ellos la dilatación de la arteria coronaria en solo el 18,6 %, derrame pericárdico en 23,9 %, y es la hipotensión en 49,5 % como la manifestación cardíaca más frecuente.⁽⁷⁾

Las manifestaciones dermatológicas y mucocutáneas como el rash, lesiones mucocutáneas y la inyección conjuntival se presenta en 70,9 %, las alteraciones hematológicas en 73,9 % especialmente la elevación del dímero- D en 60,9 %, seguidos por la trombocitopenia y linfopenia, compromiso respiratorio en 63,0 %, neurológico en 38,2 % y falla renal aguda en 18,4 %.⁽⁷⁾

Nuestros pacientes cumplen varios de las manifestaciones clínicas mencionadas, lo que llama la atención es la presencia de dilatación de ambas arterias coronarias en los dos casos, sin descompensación hemodinámica.

El 83 % son admitidos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y tienen como principal motivo de ingreso el shock cardiogénico en 80 %, ⁽⁸⁾ razones por la cual nuestros pacientes estuvieron en la UCIP para un monitoreo continuo.

Si bien en la actualidad no se cuenta con guías estandarizadas de tratamiento para el síndrome inflamatorio multisistémico de los niños, como tratamiento propuesto para lograr un efecto antiinflamatorio, es la administración de inmunoglobulina intravenosa a una dosis 2 g/kg la cual se debe infundir en un rango entre 8 a 12 horas, se puede considerar una segunda dosis a las 36 horas de la finalización de la primera ante la persistencia de fiebre.^(9,10)

Los corticoides sistémicos se recomiendan en aquellos pacientes que no responden a una primera dosis de inmunoglobulina intravenoso, su uso puede ser considerado precoz ante la presencia de aneurismas coronarios, a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día durante 3 a 5 días.^(11,12)

Como tratamiento antitrombótico se utiliza especialmente el dímero-D si su concentración es igual o superior a 6 veces su valor normal y se recomienda enoxaparina subcutánea 1mg/kg/día ⁽¹¹⁾ y se asociada a aspirina 30 -50 mg/kg/día cada 6 horas vía oral, luego de 48 horas afebril, se disminuye la dosis a 3 -5 mg/kg/día en una dosis oral.^(11,12)

Nuestros pacientes presentaron una respuesta adecuada a la primera dosis de inmunoglobulina intravenosa con caída de la fiebre y disminución de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva) a las 72 horas, finalmente evolucionaron sin complicaciones y dados de alta.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. Ginebra: OMS; 2020[acceso 17/09/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris S, Wilson K, *et al.* COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 [acceso 27/06/2021];20(11):e276-e288. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
3. Jones VG, Mills M, Suarez D. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020 [acceso 26/06/2021];10:537-40. Disponible en: <https://hosppeds.aappublications.org/content/early/2020/05/26/hpeds.2020-0123>
4. Organización Mundial de la Salud. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Geneva: WHO. 2020; [acceso 21/09/2020] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
5. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, Gillen JK, Perez MM, Soshnick SH, Conway EE Jr, Bercow A, Seiden HS, Pass RH, Ushay HM, Ofori-Amanfo G, Medar SS. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020;224:24-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045.
6. Taffarel P, Jorro F, Rodriguez A, Widner 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[acceso 30/06/2021];119(1):e26-e35/e26. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2021/v119n1a18.pdf>
7. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster M, Conklin L, Abrams J, *et al.* COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children –United States, March-July 2020. *MMWR*. 2020 [acceso 25/09/2020];69(32):1074-180. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6932e2-H.pdf>
8. Ulloa- Gutiérrez R, Ivankovich- Escoto G, Yamazaki-Nakashimada M. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico. *Rev Chilena Infectol*. 2020 [acceso 28/09/2020];37(3):199-201. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v37n3/0716-1018-rci-37-03-0199.pdf>

9. Lázaro A, Castro B, López L, Robaina G. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID 19. *Rev. cuban. pediatr.*. 2020 [acceso 20/09/2020];92(Supl. especial):e1202;1-16. Disponible en: <http://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1202>
10. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, *et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020 [acceso 17/09/2020];395:1771. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220177/pdf/main.pdf>
11. Asociación Española de Pediatría. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). Madrid 2020 [acceso 21/09/2020];1. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>
12. Barrios Tascon A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, *et al.* National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease. *An Pediatr.* 2018 [acceso 21/09/2020];89:188:e1-e22. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/en-pdf-S2341287918301406>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses respecto al trabajo presentado.

Declaración de contribución autoral

Edilberto Pérez Torres: conceptualización, curación de datos, investigación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

Eddy Percy Ríos Urpay: búsqueda de información, curación de datos, investigación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.