

COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico en niños

168

COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children

 Adriana Paola Lara Álvarez, MD^{1,2}  Andrea Carolina Salamea Urdiales, MD¹  Iván Paúl Chacón Vélez, MD¹  Benjamín Pacheco Melan, MD¹  María Alejandra Ardila Carreño, MD¹  Israel Guerrero Fajardo, MD¹

¹Hospital Clínico Eloísa Díaz. Chile.

²Hospital Regional de Rancagua. Chile.

*Autor de correspondencia: Adriana Paola Lara Álvarez, Médico General. Hospital Clínico Eloísa Díaz. Hospital Regional de Rancagua. Chile.

Correo electrónico adrianalara88@yahoo.com

Received/Recibido: 02/24/2021 Accepted/Aceptado: 03/15/2021 Published/Publicado: 04/10/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5514078>

Resumen

Aunque la población pediátrica ha mostrado menor morbimortalidad por COVID-19, los grupos etarios más jóvenes no están exentos de contraer la COVID-19. Durante la pandemia por COVID-19 se han reportado casos de niños con clínica similar a la enfermedad de Kawasaki y el síndrome del shock tóxico. Esta entidad ha sido catalogada como el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) asociado a COVID-19. El MIS-C es una entidad fenotípicamente distinta, también causada por el SARS-CoV-2, que tiende a presentarse 2-6 semanas posterior a la resolución de la COVID-19. A pesar de que la MIS-C es infrecuente, puede cursar con una mortalidad mayor que la misma COVID-19, por lo que el diagnóstico oportuno y correcto manejo es indispensable para ofrecer el mejor cuidado. Si bien actualmente no existe un protocolo de manejo internacionalmente aceptado para el MIS-C, la investigación se encuentra en constante evolución para identificar las mejores alternativas terapéuticas. El objetivo de este artículo es evaluar las características clínicas y epidemiológicas del MIS-C.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, infectología, síndrome inflamatorio multisistémico.

Abstract

Although the pediatric population has shown lower morbidity and mortality by COVID-19, the younger age groups are not exempt from contracting COVID-19. Cases of children with clinical presentations resembling Kawasaki disease and toxic shock syndrome have been reported during the COVID-19 pandemic. This entity has been classified as the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19. The MIS-C is a phenotypically distinct entity, also caused by SARS-CoV-2, which tends to appear 2-6 weeks after the resolution of COVID-19. Although MIS-C is infrequent, it may have higher mortality than COVID-19 itself, and thus, early diagnosis and correct management is essential in order to offer the best care. Although at present time no management protocols for MIS-C are internationally accepted, research is in constant evolution to identify the best therapeutic alternatives. The aim of this article is to evaluate the clinical and epidemiological characteristics of MIS-C.

Keywords: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, infectology, multisystem inflammatory syndrome.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una entidad causada por el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). La COVID-19 fue reportada por primera vez a finales del 2019 en Wuhan, China como una neumonía atípica causada por un agente desconocido¹. Durante el primer trimestre del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró un estado de pandemia debido a la rápida diseminación de la enfermedad². Los primeros reportes epidemiológicos afirmaban que la mortalidad de la enfermedad era relativamente baja en la población general; sin embargo, existían condiciones de riesgo que incrementaban exponencialmente el riesgo de fallecer como la hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM) y la edad avanzada³.

Asimismo, la mayor parte de los reportes epidemiológicos enfatizaban la relevancia de la edad de los pacientes. En efecto, los pacientes de edad avanzada tenían mayor riesgo de contraer la enfermedad⁴, y mayor riesgo de desarrollar un cuadro crítico y fallecer. Además, los individuos de edad avanzada tienden a tener mayor número de comorbilidades, las cuales se correlacionaban positivamente con la mortalidad por COVID-19⁵. No obstante, los individuos de grupos etarios más jóvenes no están exentos de contraer la COVID-19. Aunque los individuos jóvenes tienen menor riesgo de requerir hospitalización y de fallecer por COVID-19, durante la pandemia se han reportado casos de niños con clínica similar a la enfermedad de Kawasaki (EK) y el síndrome del shock tóxico⁶.

Esta entidad ha sido catalogada como el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) asociado a COVID-19⁷. Desde la identificación de dicho síndrome se han hecho múltiples reportes de casos; sin embargo, no hay estudios lo suficientemente grandes como para establecer patrones epidemiológicos, variabilidad en la sintomatología, características de laboratorio y manejo óptimo. Es importante destacar que el MIS-C y la COVID-19 severa son entidades clínicas diferentes, ambas causadas por el mismo agente etiológico, el SARS-CoV-2⁸. La principal diferencia entre estas dos entidades subyace en el momento de presentación, ya que el MIS-C tiende a presentarse 2-6 semanas posterior a la resolución de la COVID-19⁹. El objetivo de esta revisión es evaluar las características clínicas y epidemiológicas del MIS-C.

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños: una perspectiva epidemiológica

La población pediátrica representa una pequeña proporción de la totalidad de casos por COVID-19; en efecto, estadísticas norteamericanas mostraron que sólo 2-7% de los casos de COVID-19 corresponden a esta demografía¹⁰. Aunque el cuadro suele ser asintomático o leve en esta población, una pequeña proporción de niños requieren

hospitalización y cuidados intensivos¹¹. Posterior a la resolución de la COVID-19, una pequeña fracción puede desarrollar MIS-C¹².

Hasta la fecha, no existe evidencia definitiva en relación a la incidencia y prevalencia del MIS-C; no obstante, una revisión sistemática reportó que la incidencia acumulada del MIS-C por cada 100.000 personas menores de 21 años fue de aproximadamente 2,1 en los Estados Unidos¹³. Adicionalmente, otro análisis reportó que los individuos de 6-12 años de edad resultaron ser la población más frecuentemente afectada (40,8% vs 19,4%)¹³. Asimismo, se ha reportado que los varones tienen una mayor predisposición de desarrollar este cuadro ya que representan casi el 60% del total de casos de MIS-C¹⁴. Adicionalmente, los individuos no hispanos negros presentaron un mayor riesgo de desarrollar MIS-C en comparación con los blancos (32,3% vs 21,5%)¹³.

En contraste con la COVID-19, los pacientes que desarrollaron MIS-C tuvieron mayores probabilidades de desarrollar compromiso cardiopulmonar (56% vs 8,8%). Los individuos con MIS-C también mostraron mayor riesgo de presentar compromiso cardiovascular en ausencia de afectación respiratoria (10,6% vs 2,9%)¹³. Por otro lado, es notable mencionar que en diferentes estudios se ha referido que la tasa de admisión a la unidad de cuidados intensivos es mayor en los individuos que desarrollan MIS-C que en aquellos con COVID-19¹⁵. Finalmente, la mortalidad atribuible al MIS-C varía entre 1,4-2% en diferentes estudios, lo cual es discretamente superior a la mortalidad por COVID-19 en este grupo etario¹³. Notablemente, el mayor número de fallecidos pertenecían al grupo entre 5-12 años, sin embargo, dado que este es el grupo más frecuentemente afectado, se debe interpretar con cuidado la mortalidad acorde a la edad.

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños: aspectos clínicos y paraclínicos

En la actualidad, las definiciones para casos de MIS-C siguen en constante evolución. En general, los criterios preliminares para definir los casos de MIS-C, según la OMS, se fundamentan en la presencia de manifestaciones clínicas como fiebre acompañada de al menos dos de los siguientes síntomas: conjuntivitis bilateral, hallazgos de inflamación mucocutánea, hipotensión, características de disfunción miocárdica como pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias, evidencia de coagulopatía, o problemas gastrointestinales agudos¹⁶. Adicionalmente, el individuo debe ser menor de 21 años y se debe excluir otras causas plausibles de síndrome inflamatorio como infecciones bacterianas. Finalmente, debe haber por lo menos una prueba de laboratorio positiva para infección por SARS-CoV-2 o documentación de exposición a pacientes con COVID-19¹⁷.

En términos de frecuencia, la presencia de fiebre se registró en prácticamente la totalidad de los casos, con una duración promedio de 5 días¹⁸. Cerca del 85% de los casos reportados se presentan con síntomas gastroin-

testinales, predominantemente dolor abdominal, vómitos y diarrea¹⁹. Las manifestaciones cardiovasculares también son sumamente frecuentes en el espectro del MIS-C, en efecto, se ha reportado la presencia de taquicardia, hipotensión, miocarditis y disminución leve de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)²⁰. Excepcionalmente, se ha reportado la presencia de disminución severa de la FEVI y aneurismas coronarios^{21,22}. En la mitad de los casos se ha reportado la presencia de síntomas respiratorios como disnea, rinorrea y tos; y en cerca de un tercio de los pacientes se consiguen hallazgos radiológicos de infiltrados múltiples^{23,24}. Una revisión sistemática que incluyó 557 pacientes diagnosticados con MIS-C reportó que cerca del 25% de los pacientes cumplía con los criterios para EK, y una proporción similar cumplía con 2 o 3 criterios para la EK en combinación con fiebre prolongada. Asimismo, el exantema polimorfo y la conjuntivitis bilateral no purulenta ocurrieron con relativa frecuencia, apareciendo en más del 50% de los casos¹⁴.

Por otro lado, se han señalado alteraciones en los valores de marcadores inflamatorios, en particular de proteína C-reactiva (PCR), ferritina e interleucina-6 (IL-6)²⁵. Notablemente, aunque en la EK se aprecia elevación de los marcadores inflamatorios, los pacientes con MIS-C muestran valores sustancialmente mayores, pudiendo servir esto como referencia para diferenciar estas entidades²⁶. Este grupo de pacientes se presenta frecuentemente con leucocitosis (en promedio, 12800 células/ μ l), lo cual simula el comportamiento de la EK, sin embargo, la linfocitopenia marcada en los pacientes críticos con MIS-C facilita la distinción con la EK²⁷.

Los pacientes con MIS-C suelen mostrar valores de plaquetas dentro de los rangos normales o trombocitopenia, difiriendo marcadamente de la EK, la cual típicamente se presenta con trombocitosis²⁷. En relación con la esfera cardiovascular, se ha reportado la presencia de valores alterados de marcadores de lesión miocárdica como las troponinas y péptido natriurético cerebral (PNC). Finalmente, además de los parámetros anteriores, también se ha reportado alteraciones importantes en algunos marcadores de coagulación, especialmente elevación significativa del dímero D y fibrinógeno²⁸.

En relación con otros estudios complementarios, se han reportado múltiples modificaciones electrocardiográficas. En primera instancia, se ha reportado que hasta el 70% de los pacientes con MIS-C presentan algún cambio electrocardiográfico, lo cual está principalmente representado por la presencia de complejos QRS de amplitud disminuida e inversión transitoria de la onda T²⁹. Con menor frecuencia se han reportado arritmias, variando desde bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado hasta fibrilación atrial³⁰. Múltiples reportes incluyen la presencia de alteraciones coronarias, representado por dilataciones anormales y aneurismas de tamaño importante, por lo que la implementación de estudios ecocardiográficos puede contribuir en la toma de decisiones para la elección del tratamiento ideal³¹.

Dado el desconocimiento en relación al MIS-C, hasta la fecha no existen guías de manejo internacionalmente aceptadas, pero varios organismos han establecido recomendaciones propias. Se recomienda que en caso de sospechar MIS-C el paciente debe ser manejado por un equipo multidisciplinario que incluya las unidades de infectología, cardiología, inmunología, reumatología y medicina intensiva³². El manejo de soporte general es indispensable, por lo que se debe dedicar especial atención al manejo de los signos vitales, hidratación, electrolitos y estado metabólico del paciente³³. Aunque el compromiso respiratorio no es tan frecuente en los pacientes con MIS-C, la monitorización de la saturación de oxígeno se recomienda por la posible instauración de compromiso respiratorio³².

La utilización de inmunoglobulina endovenosa es el tratamiento más ampliamente utilizado en diferentes estudios, con resultados satisfactorios. Adicionalmente, la utilización de esteroides como la dexametasona también ha sido utilizada ampliamente con resultados satisfactorios, al igual que la aspirina y la heparina de bajo peso molecular. Por tal motivo, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) recomiendan la implementación de los medicamentos anteriores en los casos de MIS-C³⁴. Asimismo, los CDC recomiendan la utilización de antibioterapia empírica en la espera de los cultivos³⁴. Por último, se ha reportado el empleo de terapia inmunomoduladora como inhibidores de la interleucina 6 y los bloqueadores del receptor de interleucina, pero se requieren más estudios que comprueben su eficiencia en estos casos³⁵.

Conclusiones

Aunque la población pediátrica no representa el grueso de los afectados por la COVID-19, existe un grupo pequeño de individuos que puede desarrollar cuadros severos. Además de los casos de COVID-19 severo, en la población pediátrica se incluyen también los casos de MIS-C, otra manifestación fenotípicamente diferente de la infección por SARS-CoV-2. A pesar de que la MIS-C es infrecuente, puede cursar con una mortalidad mayor que la misma COVID-19, por lo que el diagnóstico oportuno y correcto manejo es indispensable para ofrecer el mejor cuidado. Si bien actualmente no existe un protocolo de manejo internacionalmente aceptado para el MIS-C, la investigación se encuentra en constante evolución para identificar las mejores alternativas terapéuticas.

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020

- [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Zhang X-B, Hu L, Ming Q, Wei X-J, Zhang Z-Y, Chen L-D, et al. Risk factors for mortality of coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients in two centers of Hubei province, China: A retrospective analysis. Lucas A, editor. PLoS ONE. 28 de enero de 2021;16(1):e0246030.
 4. Araújo MPD, Nunes VM de A, Costa L de A, Souza TA de, Torres G de V, Nobre TTX. Health conditions of potential risk for severe Covid-19 in institutionalized elderly people. Ahmad R, editor. PLoS ONE. 14 de enero de 2021;16(1):e0245432.
 5. Yanez ND, Weiss NS, Romand J-A, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. BMC Public Health. diciembre de 2020;20(1):1742.
 6. Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, Aykan HH, Batu ED, Atalay E, et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. Rheumatol Int. diciembre de 2020;40(12):2105-15.
 7. Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. Nat Rev Rheumatol. febrero de 2021;17(2):75-6.
 8. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpak-dee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. Journal of Clinical Investigation. 5 de octubre de 2020;130(11):5967-75.
 9. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. Arthritis Rheumatol. abril de 2021;73(4):e13-29.
 10. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 10 de febrero de 2020;41(2):145-51.
 11. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. Eur J Pediatr. julio de 2020;179(7):1079-87.
 12. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. Pediatrics. agosto de 2020;146(2):e20201711.
 13. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. JAMA Pediatr. 6 de abril de 2021;e210630.
 14. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. Eur J Pediatr. julio de 2021;180(7):2019-34.
 15. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 14 de agosto de 2020;69(32):1074-80.
 16. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
 17. Royal College of Paediatrics and Child Health. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians [Internet]. RCPCH. [citado 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>
 18. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, 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. The Journal of Pediatrics. septiembre de 2020;224:24-9.
 19. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. Gastroenterology. octubre de 2020;159(4):1571-1574.e2.
 20. Ghodsi A, Mahmoudabadi E, Ghahremani S, Malek A. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection. Arch Pediatr Infect Dis. 16 de enero de 2021;In Press(In Press):e109915.
 21. Nelson C, Ishimine P, Hayden SR, Correia M, Wardi G. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in an Adolescent that Developed Coronary Aneurysms: A Case Report and Review of the Literature. The Journal of Emergency Medicine. noviembre de 2020;59(5):699-704.
 22. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Circulation. 5 de enero de 2021;143(1):78-88.
 23. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. EClinicalMedicine. septiembre de 2020;26:100527.
 24. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, Santos RMF, Shivamurthy V, Wong J, et al. Spectrum of Imaging Findings at Chest Radiography, US, CT, and MRI in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. Radiology. enero de 2021;298(1):E1-10.
 25. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 21 de julio de 2020;324(3):259-69.
 26. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. Ann Rheum Dis. agosto de 2020;79(8):999-1006.
 27. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. International Journal of Infectious Diseases. noviembre de 2020;100:75-81.
 28. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS C) and adolescents associated with COVID 19: A meta analysis. J Med Virol. julio de 2021;93(7):4358-69.
 29. Regan W, O'Byrne L, Stewart K, Miller O, Pushparajah K, Theocharis P, et al. Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated with COVID-19. The Journal of Pediatrics. julio de 2021;234:27-32.e2.
 30. Deza Leon MP, Redzepi A, McGrath E, Abdel-Haq N, Shawaqfeh A, Sethuraman U, et al. COVID-19-Associated Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 13 de julio de 2020;9(3):407-8.

31. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* octubre de 2020;41(7):1391-401.
32. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases.* noviembre de 2020;20(11):e276-88.
33. Jone P-N, Everitt MD. Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19 Infection. *Curr Treat Options Peds.* 6 de mayo de 2021;1-10.
34. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
35. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation.* 4 de agosto de 2020;142(5):429-36.