

## Ponencia

# Las otras caras de la COVID-19: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS)

D. SALAS-MERA, F. GUTIÉRREZ-LARRAYA AGUADO

*Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

La infección por SARS-COV-2 suele tener un curso benigno en la población pediátrica. Los niños suponían entre el 0,8-4% del total de casos en series iniciales, aunque ese porcentaje actualmente se sitúa en torno al 10-12%<sup>(1)</sup> probablemente porque se están haciendo test microbiológicos a casos menos graves. Los síntomas predominantes de la infección en niños son la fiebre y la tos, y se calcula que hasta un 20% de casos son asintomáticos<sup>(2,3)</sup>. Aunque un pequeño porcentaje desarrolla formas graves de la enfermedad y requiere ingreso en cuidados intensivos, la mortalidad en este grupo de pacientes es mucho menor que la de los adultos<sup>(4)</sup>.

A principios de mayo de 2020 el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil de Reino Unido publicó una alerta ante un aumento preocupante de casos de niños previamente sanos que manifestaban cuadros clínicos con características similares a la enfermedad de Kawasaki y el síndrome del *shock* tóxico, con afectación gastrointestinal y hemodinámica, que requerían ingreso en intensivos y soporte vasoactivo. La mayoría de estos pacientes tenía una prueba microbiológica positiva para SARS-COV2 o un contacto epidemiológico estrecho. Tras los primeros 8 pacientes del hospital Evelina de Londres reportados en una carta en el Lancet el 6 de mayo de este año<sup>(5)</sup> se publicaron otras series en países europeos<sup>(6,7)</sup> y, posteriormente, siguiendo el curso de la pandemia, en Estados Unidos<sup>(8,9)</sup>, país que ha publicado las mayores series de este síndrome esta la fecha. Todos estos países tienen en común una alta incidencia de infección por SARS-COV-2,

con aparición de los primeros casos de niños con SIM-PedS unas 4-6 semanas tras el pico regional de la pandemia.

¿Y qué características clínicas tiene este cuadro? Su incidencia es aproximadamente de 2 casos por cada 100.000 niños; suele afectar a pacientes en edad escolar con una mediana de edad de 8 a 11 años, aunque con un rango de 0 a 20 años, con ligero predominio en varones (en torno a un 60%); y, como se ha expuesto previamente, suele aparecer con unas semanas de retraso respecto al pico de la pandemia en una determinada región, lo que sugiere que se trata de una respuesta inflamatoria tardía.

La fiebre es una constante en estos pacientes, suele ser elevada y de varios días de evolución. La afectación gastrointestinal también es muy frecuente, con síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea en un 80% de los casos. Un porcentaje importante de pacientes presenta afectación cardiovascular, fundamentalmente disfunción miocárdica y *shock* con necesidad de soporte vasoactivo, siendo menos frecuente la afectación coronaria. También presentan algunas características clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki, fundamentalmente exantema, hiperemia conjuntival no supurativa y afectación de la mucosa oral, aunque también se han descrito adenopatías cervicales y afectación de manos y pies.

En cuanto a la afectación cardiaca, el ECG suele ser inespecífico, pudiendo mostrar voltajes bajos y/o alteraciones del segmento ST y de la onda T sugestivos de

*Correspondencia:* Diana Salas-Mera. Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.  
*Correo electrónico:* diana.salas@salud.madrid.org

© 2020 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

miopericarditis, diversos grados de bloqueo aurículo-ventricular y raramente arritmias. En el ecocardiograma puede objetivarse disfunción ventricular de diversa gravedad, insuficiencias valvulares (fundamentalmente mitral) y derrame pericárdico. En cuanto a la afectación coronaria, lo más frecuente es visualizar las arterias coronarias con hiperrefringencia de sus paredes y aspecto de ectasia leve difusa con Z-score normales, siendo más infrecuentes los aneurismas coronarios.

A nivel analítico destaca un hemograma con linfopenia, neutrofilia y plaquetopenia inicial que suele evolucionar a trombocitosis una vez pasada la fase aguda, elevación muy significativa de reactantes de fase aguda (incluida la procalcitonina, en ausencia de infección bacteriana), elevación de fibrinógeno, dímero D y marcadores miocárdicos, hiponatremia e hipoalbuminemia.

En las pruebas microbiológicas, aunque un porcentaje de casos presenta PCR de SARS-COV-2 positiva en nasofaringe, lo más habitual es que esta sea negativa y el paciente tenga una prueba serológica con IgG positiva (lo que ocurre en el 80-99% de los casos)<sup>(10)</sup>.

Aunque el SIM-PedS presenta ciertas características comunes con la enfermedad de Kawasaki, también presenta diferencias fundamentales: suele afectar a niños más mayores, con una mediana de edad de 8-11 años, mientras que la enfermedad de Kawasaki es rara en mayores de 5 años; afecta más frecuentemente a población hispana y de raza negra, con ausencia de casos publicados en China, Japón y Corea del Sur, donde la enfermedad de Kawasaki es más frecuente; estos pacientes no suelen cumplir criterios clínicos de enfermedad Kawasaki completa y presentan con mayor frecuencia afectación gastrointestinal y *shock* (vs un 5% de pacientes con Kawasaki<sup>(11)</sup>); y en estudios inumopatológicos se ha visto que, mientras que la enfermedad de Kawasaki muestra un perfil de citocinas más relacionado con arteritis y enfermedad coronaria, el del SIM-PedS es más sugestivo de afectación endotelial difusa<sup>(12)</sup>.

Sobre el manejo de estos pacientes, la AEP ha publicado un documento de consenso basado en las recomendaciones de un grupo multidisciplinar de especialistas<sup>(13)</sup>. A nivel general, dado que el diagnóstico de este síndrome se basa en criterios clínicos, analíticos y microbiológicos y/o epidemiológicos (siguiendo las definiciones de caso de la OMS, los CDC norteamericanos o el real colegio de Pediatría de Reino Unido), es importante que los pediatras que trabajan en servicios de Urgencias tengan un alto índice de sospecha para identificar los casos con síntomas sugestivos y pedir analítica con marcadores inflamatorios y cardiacos que va a apoyar el diagnóstico.

Todos los pacientes con sospecha de este síndrome deben ingresar para observación, preferiblemente en un centro donde sea posible un abordaje multidisciplinar con pediatras generales e infectólogos, reumatólogos y cardiólogos pediátricos. Y en caso de inestabilidad hemodinámica debe gestionarse el traslado precoz a un centro con cuidados intensivos pediátricos y disponibilidad de valoración cardiológica urgente.

En el tratamiento de estos pacientes aún no existen evidencias sólidas, por lo que se emplean fármacos inmunomoduladores extrapolando la experiencia con cuadros inflamatorios similares. En general, el tratamiento se basa en medidas de soporte y antibioterapia empírica en espera de resultados microbiológicos; tratamiento inmunomodulador con gammaglobulina intravenosa como primera línea, corticoides sistémicos a pacientes de alto riesgo de aneurismas coronarios y otros fármacos biológicos como anakinra, tocilizumab o infliximab para casos refractarios; ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria a pacientes que cumplan criterios de enfermedad de Kawasaki pasando una vez que el paciente está afebril a dosis antiagregante que se mantiene en general 6 semanas; y anticoagulación para pacientes con factores de riesgo. El papel de los fármacos antivirales es limitado, ya que la mayoría de estos pacientes se encuentran en una fase tardía de la infección con PCR negativa y serología positiva; en pacientes graves con evidencia de infección activa podría valorarse remdesivir.

La tabla 1 resume las características de los pacientes con SIM-PedS atendidos en el hospital La Paz durante la primera ola de la pandemia (con fecha de ingreso entre el 18 de abril y el 4 de mayo de 2020). Se trata de 10 pacientes con características similares a las de otras series publicadas: una mediana de edad de 7,5 años, predominio de varones (70%), necesidad de ingreso en cuidados intensivos pediátricos en un 80% y afectación gastrointestinal de algún tipo (dolor abdominal, náuseas o vómitos) en el 100% de los casos. Todos los pacientes han tenido una evolución favorable y se encuentran actualmente en domicilio, con normalización de la función cardiaca y de las coronarias en el seguimiento de todos los casos que presentaron alteraciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Situación de COVID-19 en España a 12 de noviembre de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII)
2. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, Lanaspá M, Lancelli L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4: 653-61.

**TABLA I.** CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SIM-PEDS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID) DURANTE MAYO Y ABRIL DE 2020.

Edad, sexo	Fecha ingreso	Clínica	CIP	Afectación cardiaca / DVA	Tratamiento	SARS-CoV-2
9 a, V	18/04	Fiebre, <b>dolor abdominal</b> , <b>diarrea</b> , exantema, hiperemia conjuntival, edema en manos	Sí (5d)	Sí, FEVI 45% / ADR y NOR	ATB, gammaglobulina, AAS, CE IV tocilizumab, anticoagulación	IgG +
13 a, V	20/04	Fiebre, <b>diarrea</b> , exantema, hiperemia conjuntival, edema en manos	Sí (4d)	No / NOR +	ATB, gammaglobulina, AAS, CE IV, tocilizumab, HDQ, anticoagulación, remdesivir,	PCR +
12 a, V	27/04	Fiebre, <b>diarrea</b> , <b>vómitos</b> , exantema, hiperemia conjuntival	Sí (4d)	Sí (disquinesia TIV y CD hiperrefringente) / NOR	ATB, gammaglobulina (x2), AAS, CE IV, anticoagulación	IgG e IgM +
13 a, V	29/04	Fiebre, <b>dolor abdominal</b> , <b>vómitos</b> , exantema, hiperemia conjuntival	Sí (3d)	Sí, FEVI 40-45% / ADR y NOR	ATB, gammaglobulina, AAS, anticoagulación	IgG +
6 a, M	30/04	Fiebre, <b>dolor abdominal</b> , <b>diarrea</b> , exantema, hiperemia conjuntival, fisuración labios	Sí (2d)	No, mínimo derrame pericárdico	ATB, gammaglobulina, AAS, anticoagulación	IgG e IgM +
9 a, V	01/05	Fiebre, <b>dolor abdominal</b> , hiperemia conjuntival, disnea	Sí (4d)	Sí, ectasia CI (Z+3) / NOR	ATB, gammaglobulina (x2), AAS, CE IV, anticoagulación	IgG +
4 a, V	02/05	Fiebre, <b>dolor abdominal</b> , exantema	No	No	ATB, gammaglobulina, AAS	IgG +
4 a, M	04/05	Fiebre, <b>vómitos</b> , exantema, hiperemia conjuntival, edema en manos y pies, fisuración labios	Sí	Sí, ectasia CI (Z+3) / ADR y NOR	ATB, gammaglobulina (x2), AAS, CE IV, anticoagulación	IgG e IgM +
6 a, M	04/05	Fiebre, <b>dolor abdominal</b> , <b>vómitos</b> , exantema, hiperemia conjuntival,	No	No	Gammaglobulina, AAS	IgG +
5 a, V	04/05	Fiebre, <b>dolor abdominal</b> , <b>vómitos</b> , exantema, hiperemia conjuntival, edema en manos y pies, fisuración labios	Sí (5d)	Sí, FEVI 40-45% y ectasia CI (Z+3) / ADR y NOR	ATB, gammaglobulina, AAS, anakinra, anticoagulación	IgG +, IgM dudosa

*CIP: Cuidados Intensivos Pediátricos. DVA: drogas vasoactivas. V: varón. M: mujer. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ADR: adrenalina. NOR: noradrenalina. TIV: tabique interventricular. CD: coronaria derecha. CI: coronaria izquierda. Z: Z-score. ATB: antibioterapia. CE IV: corticoides intravenosos. AAS: ácido acetilsalicílico.*

- Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *E Clinical Medicine*. 2020; 24: 100433
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al; International COVID-19 PICU Collaborative. 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: 868-73.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395: 1607-8.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, 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.
- 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*. 2020; 142: 429-36.
- 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. *J Pediatr*. 2020; 224: 24-9.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem inflammatory

- syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383: 334-6.
10. Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisencraft AP, Carvalho VEL, Schwartsman C, Reis AGADC. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 [En prensa]. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.08.004.
  11. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e927-99.
  12. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020; 183: 968-81.
  13. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt Garcia G, Gómez Cortés B, Tagarro A; Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr (Barc)*. 2020 [En prensa]. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.09.005.