

¿Qué pasa durante y después del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2?

P. MIGUENS IGLESIAS¹, P. RODRÍGUEZ LORENZO¹, L. GONZÁLEZ CALVETE¹, J. MAYORDOMO COLUNGA²,
L. CALLE MIGUEL², B. GÓMEZ GONZÁLEZ³, M. ARROYO HERNÁNDEZ⁴, J. GONZÁLEZ GARCÍA¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón. ²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ³Servicio de Pediatría. Hospital Valle del Nalón. Langreo. ⁴Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Agustín. Avilés.

RESUMEN

Objetivo. Analizar las características clínicas y analíticas de los pacientes diagnosticados de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS) en la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias, durante su ingreso y en los seis meses posteriores.

Material y métodos. Estudio descriptivo, observacional, prospectivo (diciembre 2020 - junio 2022). Se incluyeron los pacientes menores de 18 años diagnosticados de SIM-PedS en la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias. Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos durante el ingreso y en los seis meses posteriores.

Resultados. Durante el periodo de estudio, se incluyeron 16 pacientes (11 varones, edad mediana 10,6 años). Todos los pacientes tuvieron fiebre, 12 clínica gastrointestinal y 12 exantema. Todos los pacientes presentaron elevación de reactantes de fase aguda, 13 elevación de la porción N-terminal del pro-peptido natriurético tipo B, 10 linfopenia y 6 trombopenia. En la evaluación cardiológica durante el ingreso se encontraron alteraciones en seis pacientes. Todos los pacientes recibieron inmunoglobulinas, 14 corticoides y 6 inotrópicos. Nueve pacientes precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), con una estancia mediana de cuatro días. Un paciente falleció. No se han observado alteraciones reseñables ni en la clínica ni en la analítica ni en la evaluación cardíaca durante los seis meses posteriores al alta.

Conclusiones. Los casos recogidos han mostrado las características clínicas y analíticas descritas en la literatura sobre el SIM-PedS, requiriendo más de la mitad ingreso en UCIP y recibiendo en todos los casos tratamiento con inmunoglobulinas. Presentaron frecuentemente afectación cardiológica, falleciendo un paciente. A los seis meses del episodio, ningún paciente ha mostrado afectación clínica, analítica ni de la función cardíaca.

Palabras clave: COVID-19; Pediatría; SIM-PedS; SARS-CoV-2.

WHAT HAPPENS DURING AND AFTER MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH SARS-COV-2?

ABSTRACT

Aim. To analyze the clinical and analytical characteristics of patients diagnosed with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with SARS-CoV-2 (MIS-C) in the autonomous community of the Principality of Asturias, during their admission and in the subsequent six months.

Material and methods. Descriptive, observational, prospective study (December 2020 - June 2022). Patients under 18 years of age diagnosed with MIS-C in the autonomous community of the Principality of Asturias were included. Demographic, clinical and analytical data were collected during admission and in the following six months.

Correspondencia: pablomiguensiglesias@gmail.com (Pablo Miguens Iglesias)

© 2023 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.

Results. During the study period, 16 patients were included (11 males, median age 10.6 years). All patients had fever, 12 had gastrointestinal symptoms and 12 had rash. All patients presented elevation of acute phase reactants, 13 elevation of the N-terminal portion of B-type natriuretic pro-peptide, 10 lymphopenia and 6 thrombopenia. In the cardiological evaluation during admission, alterations were found in six patients. All patients received immunoglobulins, 14 corticosteroids and 6 inotropes. Nine patients required admission to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU), with a median stay of four days. One patient died. No notable alterations have been observed either in clinical symptoms, laboratory tests or cardiac evaluation during the six months after discharge.

Conclusions. The cases collected have shown the clinical and analytical characteristics described in the literature on MIS-C, with more than half requiring admission to the PICU and receiving treatment with immunoglobulins in all cases. They frequently presented cardiological involvement, with one patient dying. Six months after the episode, no patient has shown clinical, analytical or cardiac function impairment.

Keywords: COVID-19; Pediatrics; MIS-C; SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

La extensión global de la epidemia de enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) motivó la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. En la población pediátrica cursaba, de forma general, de forma leve⁽¹⁾.

A principios de mayo de 2020, tras la llegada del brote a países occidentales, se describió que algunos niños desarrollaban un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable. El síndrome se denominó “síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2” o SIM-PedS, y mostraba rasgos clínicos y analíticos similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki (EK), el síndrome de shock tóxico (SST) o síndrome de activación macrofágica (SAM), y podía evolucionar de forma grave, incluyendo en ocasiones miocarditis y shock cardiogénico. Muchos pacientes precisaban ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)⁽²⁻⁴⁾.

El síndrome se asociaba con infección reciente por SARS-CoV-2. La mayoría de los pacientes presentaban serología IgG positiva y aumento de biomarcadores de inflamación, lo que sugiere una disregulación inmunitaria desencadenada por SARS-CoV-2, más que un efecto patogénico directo⁽⁵⁻⁷⁾.

En la situación de incertidumbre inicial, creíamos necesario estar alerta ante la posibilidad de encontrarnos con una entidad nueva y desconocida. Nos propusimos, como objetivo principal, analizar las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes con sospecha de SIM-PedS en nuestra Comunidad Autónoma (Asturias), tanto en el ingreso como en los meses posteriores al diagnóstico.

Además, al ser un estudio autonómico, había al menos una persona en cada área sanitaria que formaba parte del equipo de trabajo y estaba actualizando su conocimiento de forma constante, para poder establecer un reconocimiento precoz de estos pacientes e implementar un manejo multidisciplinar ágil, adaptado al paciente y a los recursos disponibles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional y descriptivo. Incluye los pacientes menores de 18 años diagnosticados de SIM-PedS en los hospitales de la Comunidad Autónoma de Asturias en el periodo comprendido entre diciembre de 2020 y junio de 2022. Para el diagnóstico de SIM-PedS se propusieron los siguientes criterios basados en los criterios publicados por la Organización Mundial de la Salud⁽⁸⁾ y por el *Royal College of Paediatrics and Child Health*⁽⁹⁾:

- Paciente <18 años con fiebre >24 horas.
- Evidencia de enfermedad grave que precise hospitalización con afectación de más de dos órganos o sistemas (cardíaco, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico) y signos de respuesta inflamatoria, como elevación de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno, procalcitonina (PCT), D-dímero, ferritina, lactato-deshidrogenasa (LDH) o interleucina 6 (IL-6), neutrofilia, linfopenia o descenso de cifra de albúmina.
- Exclusión de otros diagnósticos alternativos.
- Evidencia de COVID-19 reciente o actual: reacción en cadena de la polimerasa (RCP), pruebas antigénicas o serología positivas, o contacto con caso de COVID-19 en las últimas 8 semanas.

Criterios de exclusión:

- Rechazo a participar en el estudio.

Se recogieron datos de variables epidemiológicas, clínicas y analíticas durante el ingreso, así como de evolución clínica, analítica y de otras pruebas complementarias en los meses

posteriores al desarrollo del cuadro clínico, a través de hojas previamente diseñadas para tal fin.

Se hizo un seguimiento de los pacientes durante los seis meses posteriores al desarrollo del cuadro, prestando especial atención a los primeros 10 días, con controles estrechos y, posteriormente, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses del inicio, para ver la evolución. Asimismo, en esas fechas (1,2 y 6 meses), además de durante el ingreso, se llevó a cabo un seguimiento cardiológico específico.

A todos los pacientes se les entregó y rellenaron el correspondiente formulario de consentimiento informado.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.

Tras la recogida de datos se llevó a cabo un análisis descriptivo de los mismos con la colaboración de la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo. Se realizó un análisis descriptivo, proporcionando distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas, y medidas de posición y dispersión en el caso de variables cuantitativas. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (*R Development Core Team*), versión 4.1.3.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 16 pacientes (11 varones), con una edad mediana de 10,6 años (rango intercuartílico 8,1-12,7). La incidencia estimada fue de 0,12 por cada 1.000 personas menores de 18 años (intervalo de confianza del 95%: 0,06-0,17 por cada 1.000 personas menores de 18 años).

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas fueron fiebre (n=16), vómitos o diarrea (n=12), dolor abdominal (n=12), exantema (n=12), afectación orofaríngea (n=9), conjuntivitis (n=7), síntomas respiratorios (n=5) y adenopatías laterocervicales (n=5). Los pacientes acudieron a los servicios sanitarios tras una media de 4,3 días (desviación típica 1,7) de síntomas previos y presentaron un triángulo de evaluación pediátrica estable en 10 de los casos (3 alterado por el lado circulatorio; 3 alterado por el lado circulatorio y de la apariencia). En cuanto a la virología, uno de los pacientes presentó una RCP positiva para SARS-CoV-2 y 12 una serología positiva (IgG), habiendo sido vacunados frente a este virus tres pacientes previo al diagnóstico.

Al ingreso, las determinaciones analíticas que se solicitaron fueron: hemograma, reactantes de fase aguda (RFA), ferritina, coagulación, sodio, albúmina, perfil hepático, porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-ProBNP) y marcadores de afectación miocárdica (tabla I).

TABLA I. Valores analíticos al ingreso.

Parámetro	n	Mediana	Rango intercuartílico
Linfocitos (μL)	10	0,48	0,41-0,60
Neutrófilos (μL)	6	10,41	8,46-12,28
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	6	113	97,25-125,75
VSG (mm/h)	4	40,5	36,25-55
PCR (mg/dl)	16	13,05	7,32-23,80
PCT (ng/ml)	13	5,04	1,12-6,70
IL-6 (pg/ml)	3	370	242-442,50
Ferritina (ng/ml)	3	643	468-681
Fibrinógeno (mg/dl)	11	710	621-909
D-dímero (ng/ml)	8	2.907,5	1.692,75-7.338
Sodio (mmol/L)	10	131	126,75-132,75
Albúmina (g/L)	8	33,5	30,50-34
ALT (U/L)	7	138	103-215,50
AST (U/L)	4	125	119,75-133,50
LDH (U/L)	4	364	350,50-406
CPK (U/L)	2	45	32,50-57,50
NT-ProBNP (pg/ml)	4	2.133	617,50-16.452,75
Troponinas (ng/L)	1	212	

n: número de pacientes en los que consta alteración de la determinación analítica; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; IL-6: interleucina 6; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; CPK: creatina fosfoquinasa; NT-ProBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.

Además de alteraciones analíticas, se observaron alteraciones en seis de las ecocardiografías: descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (n=3), disminución de la contractilidad (n=3), dilatación del ventrículo izquierdo (n=2), derrame pericárdico leve (n=2), insuficiencia mitral (n=3) y disfunción ventricular derecha (n=1).

Como tratamiento, todos los pacientes recibieron inmunoglobulinas, 14/16 corticoides, 14/16 ácido acetilsalicílico y 14/16 antibioterapia, precisando 9/16 de los pacientes ingreso en la UCIP, 6/16 soporte con fármacos inotrópicos y 4/16 con ventilación mecánica. La estancia mediana en la UCIP fue de cuatro días (rango intercuartílico 3-9), presentando todos los pacientes una evolución favorable, excepto el primer paciente de la serie, que falleció.

Tras el alta del hospital, pasados los seis meses de seguimiento no se describieron alteraciones clínicas, analíticas ni en la evaluación cardiaca reseñables en ninguno de los pacientes.

DISCUSIÓN

Tal como está descrito en la bibliografía⁽¹⁾, el SIM-PedS fue infrecuente en nuestra Comunidad durante la pandemia producida por el SARS-CoV-2. Debido a la posible gravedad del cuadro, fue una entidad que suscitó un alto índice de sospecha en los pediatras de la región, a lo cual también contribuyó la revisión bibliográfica y constante actualización del equipo de trabajo, con al menos implicado un pediatra de cada hospital.

En relación a los datos demográficos, nuestro estudio muestra una mayor frecuencia de varones, más frecuente en edades no tempranas, tal como se observa en otros estudios⁽¹⁰⁾. Además, la clínica, principalmente fiebre, síntomas gastrointestinales y exantema; las alteraciones en las pruebas complementarias, a destacar la elevación de RFA en todos los casos, y el tratamiento administrado, inmunoglobulinas a todos los pacientes y corticoides a la mayoría, están en consonancia con lo publicado hasta la actualidad en relación a esta entidad^(1,11,12).

Prestando especial atención a la afectación cardiaca y a la necesidad de ingreso en UCIP, observamos que, aunque hemos obtenido una frecuencia de afectación ecocardiográfica similar a la descrita en la literatura⁽⁴⁾, en nuestra muestra ha habido una menor necesidad de ingreso en UCIP y una alteración de los marcadores analíticos de afectación cardiaca menos frecuente. Este hecho pensamos que puede deberse a dos motivos: por un lado, a la escasa muestra del estudio, por otro, porque muchos de los trabajos revisados que informan sobre dichas cuestiones fueron llevados a cabo durante las etapas iniciales de la pandemia, cuando todavía no existía una adecuada sospecha diagnóstica de SIM-PedS, lo cual pudo provocar una pérdida de información al no identificarse los casos más leves.

Por último, en referencia a la evolución del cuadro, la resolución completa de las alteraciones concuerda con lo descrito por otros autores⁽¹²⁻¹⁴⁾, aunque hayamos obtenido una alta mortalidad (1/16), en probable relación con el escaso tamaño muestral.

Nuestro estudio muestra diversas limitaciones. Por un lado, el escaso tamaño muestral, limitado a la población de una única Comunidad Autónoma. Además, aunque se realizó un protocolo específico, los recursos humanos y materiales y la disponibilidad de pruebas complementarias no es la misma en todos los hospitales donde se ha llevado a cabo el estudio, por lo que no en todos los pacientes se han recogido todos los datos analíticos en el momento del diagnóstico.

Además, en nuestra Comunidad se atienden en los servicios de Pediatría a los pacientes menores de 14 años. No podemos descartar que haya habido algún caso leve de

pacientes entre 14 y 18 años que no haya sido recogido en el estudio, ya que los pacientes en esta franja de edad fueron atendidos inicialmente en servicios de adultos, que no estaban tan familiarizados con este síndrome.

CONCLUSIONES

Los casos recogidos han mostrado las características clínicas y analíticas descritas en la literatura sobre el SIM-PedS, requiriendo más de la mitad ingreso en UCIP y recibiendo en todos los casos tratamiento con inmunoglobulinas. Presentaron frecuentemente afectación cardiológica, falleciendo un paciente. A los seis meses del episodio, ningún paciente ha mostrado afectación clínica, analítica ni de la función cardiaca.

AGRADECIMIENTOS

- Corsino Rey Galán
- Nuria Fernández González
- Sara Sabin Carreño
- Eva María Fernández Fernández
- Regina Labra Álvarez
- Bárbara Fernández Barrio
- Sara Murias Loza
- Sara Bueno Pardo
- Cristina Suárez Castañón
- Cristina García Aparicio
- Marta Los Arcos Solas
- Tania Iglesias Cabo. Unidad Consultoría Estadística. Universidad de Oviedo.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.* 2021; 94(2): 116. e1-e11.
2. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383(4): 334-6.
3. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med.* 2020; 383(4): 347-58.

4. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(32): 1074-80.
5. Bartsch YC, Wang C, Zohar T, Fischinger S, Atyeo C, Burke JS, et al. Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Med.* 2021; 27(3): 454-62.
6. Vella L, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol.* 2021; 6(57): eabf7570.
7. Mayordomo-Colunga J, Vivanco-Allende A, López-Alonso I, López-Martínez C, Fernández-Vega I, Gil-Peña H, et al. SARS-CoV-2 spike protein in intestinal cells of a patient with coronavirus disease 2019 multisystem inflammatory syndrome. *J Pediatr.* 2022; 243: 214-8.
8. Organización Mundial de la Salud. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19: informe científico, 15 de mayo de 2020 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332191>
9. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Royal College of Paediatrics and Child Health. Marzo 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
10. Carter MJ, Shankar-Hari M, Tibby SM. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally-associated with SARS-CoV-2 infection: An overview. *Intensive Care Med.* 2021; 47(1): 90-3.
11. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. En: *UpToDate*, Shefner JM (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. [Consultado Junio 2023].
12. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. In: *UpToDate*, Shefner JM (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. [Consultado Junio 2023].
13. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(11): e340-6.
14. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatr.* 2020; 224: 141-5.