

Síndrome de inflamación multisistémica tras infección por SARS-CoV2

Multisystem inflammation syndrome after SARS-CoV2 infection

Rocío Molina Montero¹ <https://orcid.org/0000-0001-7564-0318>

Beatriz Llorente Ruiz¹ <https://orcid.org/0000-0002-7965-4984>

Ángela Leonor Ruiz García^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9631-8088>

Henar Rojo Sombrero¹ <https://orcid.org/0000-0003-1543-6264>

Jimena Luján Varas¹ <https://orcid.org/0000-0003-3164-9884>

Laura María Alcázar Sánchez-Elvira¹ <https://orcid.org/0000-0002-0411-4086>

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid, España.

*Autor para correspondencia: aruiz.22@alumni.unav.es

RESUMEN

Introducción: Al inicio, la infección por SARS-CoV2 tuvo una escasa incidencia en la población pediátrica. Con el aumento del número de infantes y de los procesos de investigación, se comprobó una enfermedad clínica denominada síndrome de inflamación multisistémica, que afectaba especialmente a los niños y adolescentes.

Objetivo: Caracterizar el síndrome de inflamación multisistémica tras la infección por SARS-CoV2 en la población adolescente y pediátrica.

Presentación del caso: Se presenta el primer caso de síndrome de inflamación multisistémica, paciente menor de 21 años, diagnosticado en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias, que requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Presentó una evolución clínica favorable tras inicio de tratamiento instaurado, según las recomendaciones establecidas en ese momento para el tratamiento de dicha enfermedad en la población pediátrica y adolescente.

Conclusiones: La infección por SARS-CoV2 afecta igualmente a niños y adolescentes. Aunque el síndrome de inflamación multisistémica asociada a

infección por SARS-CoV2 se engloba en el diagnóstico diferencial de los principales cuadros inflamatorios de la infancia, son necesarios más estudios para valorar los factores predisponentes y la patogénesis del MIS-C para poder prevenirlo, en la medida de lo posible, y optimizar su tratamiento.

Palabras clave: SARS-CoV2; población pediátrica; síndrome de inflamación multisistémica.

ABSTRACT

Introduction: Initially, SARS-CoV2 infection had low incidence in the pediatric population. Since the increase in the number of infants and research processes, a clinical disease called multisystem inflammation syndrome was found, which especially affected children and adolescents.

Objective: To characterize the multisystemic inflammation syndrome after SARS-CoV2 infection in the adolescent and pediatric population.

Case report: The first case of multisystemic inflammation syndrome is reported here. A male patient under 21 years of age was diagnosed at the Príncipe de Asturias University Hospital, and he required admission to the Intensive Care Unit. He showed a favorable clinical evolution after starting treatment, according to the recommendations established at that time for the treatment of this disease in the pediatric and adolescent population.

Conclusions: SARS-CoV2 infection equally affects children and adolescents. Although the multisystemic inflammation syndrome associated with SARS-CoV2 infection is included in the differential diagnosis of the main inflammatory conditions of childhood, further studies are necessary to assess the predisposing factors and the pathogenesis of MIS-C in order to prevent it, as it may be possible, and to optimize its treatment.

Keywords: SARS-CoV2; pediatric population; multisystem inflammation syndrome.

Recibido: 02/05/2021

Aprobado: 11/08/2021

Introducción

La infección por SARS-CoV-2, conocida como COVID-19, fue identificada por primera vez en China en diciembre de 2019. Se extendió rápidamente al resto del mundo y ha alcanzado en el momento actual 433 millones de casos confirmados desde sus inicios.

Respecto a la población infantil, la mayor parte de los casos han sido asintomáticos o con afectación leve. Sin embargo, a finales de abril de 2020, se describió un síndrome de nueva aparición en niños y adolescentes conocido como síndrome de inflamación multisistémica en niños (MIS-C), asociado estrechamente al antecedente de infección por SARS-CoV-2 en las tres o cuatro semanas previas. Afecta principalmente a la raza negra (40 % - 45 % de los pacientes) y latina (30 % - 35 %); la asiática es la menos afectada (5 % - 15 %).⁽¹⁾

La fisiopatología del MIS-C no es aún bien conocida. Se sugiere que se debe a una respuesta inmunológica anormal al virus y tiene similitudes con la enfermedad de Kawasaki,^(2,3) el síndrome del *shock* tóxico y el síndrome de activación macrofágica. Los criterios diagnósticos del síndrome de inflamación multisistémica⁽⁴⁾ son los siguientes:

- Edad < 21 años.
- Criterios clínicos: al menos 24 horas de temperatura > 38 °C, necesidad de hospitalización y afectación de dos o más órganos.
- Criterios analíticos: elevación de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno, procalcitonina (PCT), D-dímero, ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH) y/o interleukina-6 (IL-6); neutrofilia, linfopenia o hipoalbuminemia.
- Infección por SARS-CoV2: PCR o serología positiva para SARS-CoV2 o exposición a la enfermedad de COVID 19 dentro de las cuatro semanas anteriores al inicio de los síntomas.

El objetivo de la presentación de este caso fue el estudio del síndrome de inflamación multisistémica en la población infantil y adolescente.

Presentación del caso

Se presenta una mujer de 18 años de edad, nadadora profesional, con el único antecedente médico de extrasistolia ventricular frecuente.

A principios de abril de 2020, refirió cuadro de mal estado general junto con dolor abdominal y anosmia de unas 48 h de evolución; permaneció posteriormente asintomática durante tres semanas.

Pasado este tiempo, presentó nuevamente dolor abdominal junto con fiebre que no cedía a pesar de medidas antipiréticas, y tuvo aparición de exantema cutáneo. Acudió al Servicio de Urgencias donde se le realizó PCR para COVID-19 por antecedente epidemiológico de contacto familiar estrecho, que resultó negativo. En la radiografía de tórax no se apreciaban infiltrados pulmonares, por lo que fue dada de alta.

A las 48 h, acudió de nuevo a Urgencias por persistencia de la clínica. Se mantenía estable hemodinámica y clínicamente, sin compromiso respiratorio. Se comprobó, en la exploración física, coloración violácea sin frialdad acra en el cuarto dedo de la mano derecha junto con placas eritematoedematosas o pápulas de aspecto urticarial confluentes en tronco y los cuatro miembros (según el Servicio de Dermatología, Kawasaki-like, relacionadas con la COVID 19) (Fig. 1A y 1B).

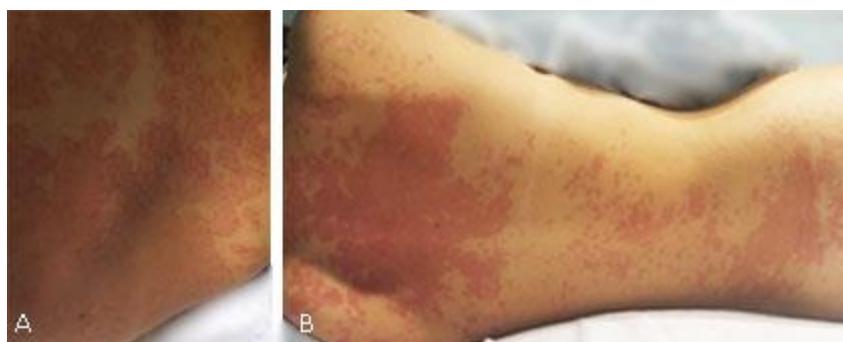


Fig. 1 - Lesiones cutáneas tipo placas eritematoedematosas de aspecto urticarial confluentes. A) Tórax anterior. B) Tronco

Hallazgos clínicos

Se le realizó serología para COVID-19; resultó positiva tanto la IgM como la IgG. Durante su estancia en el Servicio de Urgencias presentó clínica digestiva con vómitos biliosos y diarrea sin productos patológicos.

Analíticamente destacaba la presencia de leucocitosis con linfopenia (16,100/ μ l y 250/ μ l, respectivamente), coagulopatía con INR 1,77 y cefalina 45,5 segundos, hiperbilirrubinemia de 2,2 mg/dL, elevación de reactantes de fase aguda con PCR 316 mg/L, PCT 6,8 ng/mL y ferritina 1750 ng/mL, así como dímero D 9,6 mg/L e Interleuquina 6 (IL-6) > 4000 pg/mL.

Para completar el estudio, se decidió la realización de TAC de arterias pulmonares en la que se observó parénquima pulmonar sin alteraciones; se descartó la presencia de tromboembolismo pulmonar. En el ecocardiograma transtorácico urgente no se encontraron alteraciones cardíacas.

Dados los hallazgos analíticos y la clínica de la paciente, se comentó el caso con el personal del Servicio de Medicina Intensiva, quien decidió el traslado de la paciente a su cargo.

Evaluación diagnóstica y terapéutica

A su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se inició tratamiento dirigido para infección COVID 19 subagudo con hidroxicloroquina y azitromicina, así como cobertura antibiótica empírica con ceftriaxona y clindamicina. Además, se inició corticoterapia a dosis de 0,5 mg/Kg/12 horas de metilprednisolona. Ante la lesión del cuarto dedo de la mano derecha y a pesar de las alteraciones hemostásicas, se decidió inicio de anticoagulación terapéutica con heparina de bajo peso molecular.

En el electrocardiograma de ingreso se objetivó bradicardia sinusal a 55 latidos por minuto con intervalos eléctricos normales, sin signos de dilatación de cavidades auriculares ni ventriculares, con repolarización normal y onda T negativa en V1.

Se le indicó ecografía abdominal, cuyo único hallazgo fue una esplenomegalia homogénea. Además, se le realizó la extracción de cultivos (hemocultivos, urocultivo, coprocultivo y PCR de bacterias enteropatógenas), junto con ELISA

(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) de exudado nasofaríngeo para *Streptococo betahemolítico* con resultado negativo.

A las 24 horas de ingreso, se le realizó un nuevo ecocardiograma transtorácico, en el que se detectó dilatación del tronco coronario derecho (Fig. 2), sin imágenes de aneurismas ni trombos en su interior, con función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) en el límite inferior de la normalidad.

Ante tales hallazgos, se decidió administrar una dosis de inmunoglobulinas de 2 mg/Kg.

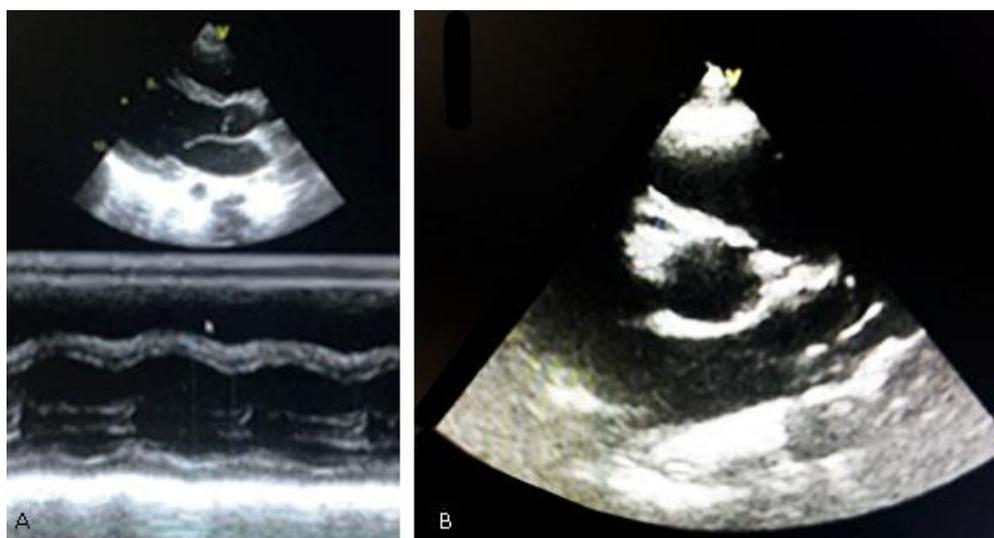


Fig. 2 - Ecocardiograma transtorácico. A) Función de VI en límite inferior de la normalidad. B) Dilatación de la coronaria derecha de hasta 0,5 cm.

Durante el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, presentó buena evolución clínica. Las lesiones cutáneas se fueron resolviendo; quedó únicamente las lesiones residuales en miembros inferiores y región dorsal. Se objetivó también mejoría en la perfusión del cuarto dedo de la mano derecha y corrección de las principales alteraciones analíticas.

Se suspendió el tratamiento con corticoides tras cinco días de administración y se inició tratamiento con ácido acetil salicílico a dosis antiinflamatorias. Al repetir el ecocardiograma previo al alta, se comprobó que la arteria coronaria derecha presentaba un diámetro levemente por encima del límite superior de la normalidad para su superficie corporal, con morfología lineal y buena función biventricular, como se observa en la figura 3.

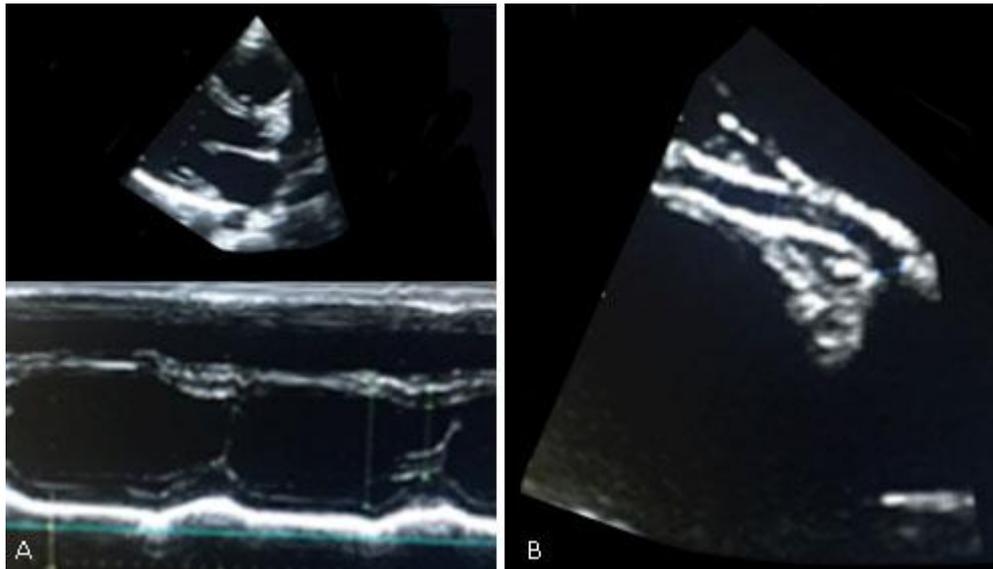


Fig. 3 - Ecocardiograma transtorácico de control. A) Corrección de las alteraciones ecocardiográficas, FEVI en rango de normalidad en modo M. B) Ausencia de dilatación de la arteria coronaria derecha.

Dada la buena evolución clínica durante los seis días de ingreso en la unidad, la paciente pudo ser trasladada a la sala para continuar con la monitorización y el tratamiento instaurado.

La paciente fue dada de alta a los pocos días. Tuvo seguimiento en la consulta de Cardiología Pediátrica de manera periódica, con buena evolución clínica y normalización de la función cardíaca en controles ecocardiográficos posteriores.

Discusión

En base a los datos recogidos desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV2, se ha dicho que los menores de 20 años tienen una baja incidencia de infección sintomática. Sin embargo, el aumento de prevalencia del síndrome de inflamación multisistémica sugiere que hay una respuesta hiperinmune tardía a la infección por SARS-CoV2.

Así mismo, el tratamiento tampoco está bien establecido. No se recomienda la terapia antibiótica una vez descartada una infección bacteriana; el uso de antivirales se limita a pacientes con MISC-C grave en los que hay evidencia de infección activa por SARS-CoV2. La terapia con inmunoglobulinas se recomienda en todos los pacientes que cumplen criterios de enfermedad

de Kawasaki incompleta/completa o aquellos con MIS-C moderado o grave, aunque no cumplan ningún criterio de enfermedad de Kawasaki.

En el caso de los glucocorticoides, se suelen administrar en pacientes no respondedores a la primera dosis de inmunoglobulinas y de manera precoz ante aquellos que tiene factores de riesgo para la aparición de aneurismas coronarios. Otras terapias con inhibidores de la Interleukina-1 (IL-1) o de la Interleukina-6 (IL-6) no han demostrado un claro beneficio.

Debido al elevado riesgo de eventos trombóticos en estos pacientes, se recomienda administrar aspirina a los que cumplen algún criterio de enfermedad de Kawasaki y otros tipos de antiagregantes en dependencia del grado de afectación coronaria.⁽⁵⁾

Con respecto al tratamiento anticoagulante, se recomienda en aquellos casos en los que se evidencia disfunción moderada o severa del ventrículo izquierdo.

Conclusiones

La infección por SARS-CoV2 afecta igualmente a niños y adolescentes, al contrario de lo que se pensaba al inicio de la pandemia.

Aunque el síndrome de inflamación multisistémica asociada a infección por SARS-CoV2 se engloba en el diagnóstico diferencial de los principales cuadros inflamatorios de la infancia, son necesarios más estudios para valorar los factores predisponentes y la patogénesis del MIS-C para poder prevenirlo en la medida de lo posible y optimizar su tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Bertoncelli D, Guidarini M, Della Greca A, Ratti C, Falcinella F, Iovane B, et al. COVID19: potential cardiovascular issues in pediatric patients. *Acta Biomed.* 2020 May 11;91(2):177-83. Doi: 10.23750/abm.v91i2.9655.
2. Rigante D. Kawasaki disease as the immune-mediated echo of a viral infection. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020039. Doi: [10.4084/MJHID.2020.039](https://doi.org/10.4084/MJHID.2020.039).

3. Sánchez-Manubens J. Enfermedad de Kawasaki. Protoc diagn ter pediatr. 2020 [citado: 03/05/2021];2:213-24. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_kawasaki.pdf
4. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. Children. 2020;7(7):69. Doi: 10.3390/children7070069.
5. Berthelot JM, Drouet L, Lioté F. Kawasaki-like diseases and thrombotic coagulopathy in COVID-19: delayed over-activation of the STING pathway? Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):1514-22. Doi: [10.1080/22221751.2020.1785336](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1785336)

Conflictos de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Rocío Molina Montero

Investigación: Rocío Molina Montero, Beatriz Llorente Ruiz, Jimena Luján Varas

Metodología: Rocío Molina Montero y Laura María Alcázar Sánchez-Elvira

Administración del proyecto: Rocío Molina Montero,

Supervisión: Rocío Molina Montero, Beatriz Llorente Ruiz

Visualización: Henar Rojo Sombrero, Angela Ruiz García

Redacción (borrador original): Rocío Molina Montero

Redacción (revisión y edición): Rocío Molina Montero, Beatriz Llorente Ruiz