



# SÍNDROME INFLAMATORIO multisistémico en niños temporalmente asociado a COVID-19 en Cartagena, Colombia

Rossana Fortich-González<sup>1</sup> · Enrique Soto-Zárate<sup>2</sup> · Enys Pérez-Hooker<sup>3</sup> · Mileidy Echeverry<sup>3</sup> · Hernando Pinzón-Redondo<sup>4\*</sup>

### RESUMEN

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños es una nueva entidad asociada con la infección por SARS-CoV-2. La aparición tardía de los síntomas después de la infección inicial nos lleva a creer que esto es el resultado de una tormenta de citocinas postinfecciosa que conduce a una disfunción multiorgánica. Presentamos las características clínicas de 11 pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico en la ciudad de Cartagena, Colombia.

### PALABRAS CLAVE

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, COVID-19, SARS-CoV-2, enfermedad de Kawasaki.

### ABSTRACT

Multisystem inflammatory syndrome in children is a new entity associated with SARS-CoV-2 infection. The late onset of symptoms after the initial infection leads us to believe that this is the result of a postinfectious cytokine storm leading to multiorgan dysfunction. We present the clinical characteristics of 11 patients with multisystem inflammatory syndrome in the city of Cartagena, Colombia.

### KEY WORDS

Multisystem inflammatory syndrome in children, COVID-19, SARS-CoV-2, Kawasaki disease.

## Introducción

El coronavirus se ha relacionado anteriormente con la enfermedad de Kawasaki (EK);<sup>1</sup> sin embargo, no se han notificado muchos casos desde el brote en Bérgamo, Italia, donde la incidencia mensual había aumentado 30 veces.<sup>2</sup> Este fenómeno se ha observado en varios países del mundo durante la pandemia.<sup>3</sup> Presentamos las características clínicas de 11 casos de síndrome inflamatorio multisistémico en niños

(*multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C por sus siglas en inglés) en un hospital pediátrico de referencia de la costa caribe colombiana.

## Serie de casos

Once pacientes con diagnóstico de MIS-C fueron hospitalizados entre mayo y julio de 2020 en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de la ciudad de

<sup>1</sup> Pediatra del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Universidad de Cartagena, Colombia.

<sup>2</sup> Pediatra de la Fundación Unidad de Cuidado Intensivo Doña Pilar de Cartagena, Colombia.

<sup>3</sup> Pediatra de la Universidad del Sinú de Cartagena, Colombia.

<sup>4</sup> Infectólogo Pediatra del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Universidad de Cartagena, Colombia.

\* Correspondencia: Fundación Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Callo #-33 #36, Tv. 36 ##2233, Cartagena, Bolívar, Colombia.

Teléfono: (31) 3535-0645 • e-mail: hesapie\_2@hotmail.com

Cartagena, Colombia. Todos los pacientes resultaron negativos para SARS-CoV-2 mediante pruebas PCR-RT en muestra de hisopado nasofaríngeo; ocho tenían anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 detectables y resultados de IgM negativos. Ninguno presentó síntomas respiratorios que sugirieran COVID-19 previo al inicio del MIS-C. La edad promedio fue de 6.7 años (rango intercuartil [IQR]: 2-11 años) y seis eran hombres (54%). Todos los pacientes habían sido previamente sanos, excepto dos: uno con antecedentes de prematuridad y asma, y el otro con una prótesis de válvula mitral.

Al momento del diagnóstico, al menos dos sistemas orgánicos estaban comprometidos; los más comúnmente afectados fueron: gastrointestinal (11/11), tegumentario/cutáneo (10/11), cardiovascular (4/11), respiratorio (4/11) y hematológico (3/11). Las presentaciones clínicas fueron similares: todos presentaron fiebre cuantificada (38 a 40 °C) y nueve pacientes tuvieron cinco o más días febriles; 90% presentó inyección conjuntival bilateral no exudativa, lengua en fresa, labios fisurados y lesiones palmo-plantares. Los síntomas gastrointestinales incluyeron dolor abdominal (dos pacientes tenían un diagnóstico diferencial de apendicitis aguda), vómitos y diarrea. Otros hallazgos clínicos incluyeron derrame pleural y pericárdico, y edema facial y de extremidades.

Los hallazgos de laboratorio (**Tabla 1**) fueron compatibles con el estado inflamatorio, con concentraciones elevadas de proteína C reactiva ( $\bar{x}$ =95.7 mg/dL; 11/11), velocidad de sedimentación globular ( $\bar{x}$ =39.7 mm/s; 10/11), ferritina ( $\bar{x}$ =403.9 ng/ml; 8/11) y dímero D ( $\bar{x}$ =4.9; 4/11).

Algunas complicaciones incluyeron: miocarditis (1/11), aneurisma gigante en la arteria coronaria izquierda (1/11) e insuficiencia renal aguda (1/11) que requirió terapia de reemplazo renal continua, estas dos últimas ocurrieron en el mismo paciente; también se documentó un episodio de hiperglucemia (246 mg/dL) en otro individuo. Los gases arteriales no fueron compatibles con cetoacidosis. Se realizó seguimiento clínico sin requerir intervención con insulina.

Cuatro pacientes cumplieron los criterios para el diagnóstico de EK completa y cinco para la forma incompleta. En estos nueve pacientes se administró inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg). Cuatro individuos progresaron a shock distributivo y uno de ellos presentó shock anafiláctico tras la administración de gammaglobulina intravenosa, ameritando reanimación con cristaloides y apoyo inotrópico con epinefrina. Solo un paciente recibió doble soporte hemodinámico con la adición de milrina al manejo. Todos los sujetos necesitaron soporte de oxígeno suplementario, pero ninguno requirió ventilación mecánica.

Todos los pacientes recibieron pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/día) y ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias

(50-80 mg/kg/día). Cinco pacientes recibieron cobertura antibiótica empírica, que se suspendió con resultado negativo en hemocultivos. Asimismo, se descartaron otras posibles etiologías. Solo se utilizó heparina de bajo peso molecular en el paciente con aneurisma coronario. Ningún niño murió y todos recibieron una vigilancia interdisciplinaria continua.

## Discusión

El MIS-C es una entidad similar pero diferente a la EK por las siguientes razones: 1) los pacientes con MIS-C generalmente son mayores de cinco años; 2) si bien más de un tercio de los pacientes presentaba características clínicas similares a la EK en otras series de casos, 60% de los pacientes no habría cumplido los criterios de enfermedad completa o incompleta; 3) los pacientes con EK relacionada con COVID-19 tienen leucopenia con marcada linfopenia, trombocitopenia, aumento de ferritina y marcadores de miocarditis;<sup>4</sup> y 4) la afectación cardiovascular de los pacientes con COVID-19 condujo a hipotensión que requirió la administración de vasopresores en más de 20% de los pacientes con MIS-C, mientras que en la EK menos de 5% presentó shock.<sup>5</sup> A diferencia de otros estudios, en nuestra serie encontramos que 82% de los pacientes cumplía los criterios clínicos de EK (completa o incompleta). Los hallazgos inflamatorios y la afectación cardiovascular fueron similares a los reportados en otras publicaciones.

Como resultado de estas diferencias, los expertos en el Reino Unido nombraron a esta nueva entidad como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 (PIMS-TS) o síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).<sup>6</sup> En un estudio francés, el periodo entre la aparición de los síntomas de COVID-19 y los signos de MIS-C fue de 42 días (rango: 18-79 días).<sup>7</sup> En otra serie de casos, la mayoría de los acontecimientos publicados tuvieron pruebas serológicas positivas para SARS-CoV-2 (60/69; 87%) y una prueba de PCR-RT positiva (23/70; 32%), lo que sugiere que este síndrome puede ser postinfeccioso;<sup>8</sup> por tanto, el MIS-C es un fenómeno inmunológico retardado asociado con la etapa hiperinflamatoria de la infección por COVID-19, probablemente debido a una tormenta de citocinas proinflamatorias (principalmente IL-6 e IL-8). En el MIS-C, el pulmón no parece ser el principal órgano afectado. Por el contrario, el compromiso endotelial desencadenado por la infección viral directa podría explicar la disfunción microcirculatoria sistémica severa observada en estos pacientes.<sup>9</sup>

La raza juega un papel importante en la susceptibilidad. En la serie de casos de Londres, cinco de los ocho pacientes eran de ascendencia negra o afrocaribeña,<sup>6</sup> y el porcentaje de pacientes negros o hispanos también fue mayor en una población

Pacientes		1	2	3	4	5
Edad (0-19 años)		10	11	10	3	2
Fiebre (3 o más días)		7 días	5 días	8 días	3 días	2 días
Manifestaciones clínicas	Dermatológico	No	Conjuntivitis, lengua en fresa	Conjuntivitis, lengua en fresa, eritema en palmas y plantas	Conjuntivitis, lengua en fresa	Eccema polimórfico, conjuntivitis, lengua en fresa
	Hipotensión/choque	Choque	Choque	Choque	Choque luego de administración de Ig IV	No
	Disfunción cardíaca (ecocardiograma)	Normal	Normal	Derrame pericárdico, aneurisma fusiforme de arteria coronaria izquierda	Normal	Normal
	Gastrointestinal	Dolor abdominal, vómito, diarrea, hepatomegalia	Dolor abdominal, vómito, diarrea	Vómito	Vómito y diarrea	Dolor abdominal y diarrea
	Otros	No	Dificultad respiratoria	Dolor osteoarticular, daño renal agudo	Adenomegalia, daño renal agudo	Adenomegalia
Resultados de laboratorio	PCR (mg/dL)	90	20.1	144	29.4	45.3
	VSG (mm/sg)	31	12	42	53	44
	LDH (u/L)			875	456	180
	Ferritina (ng/ml)			706	428.4	182
	Dimero D (ug/ml)	3.97		3.22		
	PT, PTT	PT: 20 INR: 1.52 PTT: 21.2	PT: 13.4 INR: 0.99 PTT: 33	PT: 13.7 INR: 1.15 PTT: 28.3	PT: 16.2 INR: 1.21 PTT: 29.1	PT: 17.4 INR: 1.31 PTT: 35.2
	Troponina (ng/mL)	0.015			0.031	
Examen molecular y serológico para SARS-CoV-2	IgM (-) IgG (+) RT-PCR (-)	IgM (-) IgG (+) RT-PCR (-)	IgM (-) IgG (+) RT-PCR (-)	IgM (-) IgG (+) RT-PCR (-)	IgM (-) IgG (+)	
Otras infecciones microbianas	No	No	No	No	No	

Tabla 1. Hallazgos clínicos y de laboratorio de los pacientes con MIS-C.  
LDH, lactato deshidrogenasa; PT, tiempo de protrombina; PTT, tiempo parcial de tromboplastina; PCR, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.

estadounidense. Esto puede explicar por qué existe una mayor susceptibilidad en nuestra región. Se desconoce si los asiáticos tienen algún factor protector, debido a que aún no existen publicaciones de estos casos a la fecha.

En general, el número de pacientes pediátricos que desarrollan la enfermedad sigue siendo pequeño, en comparación con el total de niños infectados con SARS-CoV-2. Se han postulado algunas teorías: 1) una posible protección cruzada por anticuerpos producidos debido a infecciones frecuentes de CoV endémicos y vacunas durante la primera infancia; 2) una menor prevalencia de comorbilidades subyacentes; 3) diferencias en la respuesta inmune que resultan en una menor propensión a progresar a la tormenta de citocinas;<sup>10</sup> y 4) menor expresión del gen ACE-2 en el epitelio nasal de los niños pequeños.<sup>11</sup>

Así como ocurre en otras series publicadas en algunos países (Reino Unido, Italia, Francia y Suiza), en nuestra serie encontramos una alta frecuencia de fiebre y síntomas gastrointestinales asociados con lesiones mucocutáneas, pero no obtuvimos reportes de síntomas neurológicos (cefalea, irritabilidad y encefalopatía). En la serie europea, la mayoría de los pacientes desarrollaron hipotensión (52/70; 74%), requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y necesitaron

apoyo inotrópico. Los hallazgos de laboratorio mostraron marcadores inflamatorios elevados (RCP, procalcitonina y ferritina), hiponatremia e hipoalbuminemia. Todos estos hallazgos son similares en nuestra serie. Los reportes europeos también mostraron función ventricular cardíaca deprimida en la mayoría de los pacientes y, con menor frecuencia, insuficiencia valvular, dilatación coronaria (11/70; 16%) o aneurismas francos (3/70; 4%).<sup>8</sup> Solo informamos un aneurisma coronario.

El SARS-CoV-2 puede desencadenar una resistencia transitoria a la insulina e hiperglucemia por efectos citopáticos virales directos sobre las células β pancreáticas.<sup>12</sup> Esto, además del manejo de esteroides, puede explicar la hiperglucemia observada en uno de nuestros pacientes.

El síndrome de choque tóxico asociado con estreptococos/estafilococos y linfocitosis hemofagocítica (HLH) son diagnósticos diferenciales. El primero es clínicamente similar debido a la afectación mucocutánea y la asociación con disfunción multiorgánica, pero difiere en la etiología, donde las infecciones bacterianas producen exotoxinas que actúan como superantígenos. Excluir una infección bacteriana y demostrar un contacto previo con el SARS-CoV-2 puede aclarar el diagnóstico. En el caso de la HLH, los exámenes de laboratorio pueden ayudar. Los criterios diagnósticos incluyen

bicitopenia o pancitopenia, hipofibrinogenemia y/o hipertrigliceridemia con hemofagocitos que se encuentran en la médula ósea o el bazo (aunque la ausencia de estas células no excluye el diagnóstico). La esplenomegalia y un historial de enfermedad autoinmune, como la artritis idiopática juvenil (en el caso del síndrome de activación de macrófagos), también proporcionan pistas para el diagnóstico de HLH.<sup>8</sup>

Se ha sugerido que el manejo de los pacientes con MIS-C sea el mismo que el indicado para la EK: inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg/dosis) y ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias (50 mg/kg/día) hasta dos días sin fiebre, seguida de tratamiento antiagregante plaquetario durante ocho semanas más. Sin embargo, se debe tener en cuenta que en el MIS-C existe un mayor riesgo de refractariedad, lo que implica la necesidad frecuente de metilprednisolona a dosis altas.<sup>8</sup> En nuestra serie se encontró una adecuada respuesta al tratamiento administrado, demostrando refractariedad en un solo paciente (1/9). No informamos de ningún fallecimiento. Todos los pacientes fueron dados de alta con un programa de seguimiento multidisciplinario ambulatorio.

Queda mucho por saber sobre la fisiopatología de esta en-

fermedad. Sin embargo, la gravedad y las posibles complicaciones generan advertencias para los médicos. El diagnóstico y el tratamiento tempranos podrían evitar resultados fatales.

## Financiamiento

Este trabajo fue parcialmente financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de Colombia (Proyecto: 77416-2020).

## Declaraciones sobre conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Un agradecimiento especial al laboratorio de inmunovirología de la Universidad del Bosque (Colombia) por la tramitación de algunos exámenes. También agradecemos a César Muñoz y Stephanie Casadiego por sus aportes y opiniones a través de la elaboración del artículo.

## REFERENCIAS

1. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, et al. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005;191(4):499-502.
2. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1-8.
3. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;(May):19-21.
4. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(8):413-4.
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:927-99.
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-8.
7. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
8. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 Infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel)* 2020;7(7):69.
9. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a New York City experience. *J Med Virol* 2021;93(1):424-33.
10. Colonna C, Monzani NA, Rocchi A, et al. Chilblain-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr Dermatol* 2020;37(3):437-40.
11. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 2020;323(23):2427-9.
12. Goldman N, Fink D, Cai J, et al. High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;166:1-3.

Este artículo debe citarse como:

Fortich-González R, Soto-Zárate E, Pérez-Hooker E, Echeverry M, Pinzón-Redondo H. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños temporalmente asociado a COVID-19 en Cartagena, Colombia. *Rev Enferm Infecc Pediatr* 2021;33(136):1874-77.