

## **Manejo del Síndrome Inflamatorio Multisistémico pediátrico asociado a infección por SARS-CoV-2.**

**Zoilo Morel 1-2, Ana Buongermini 3-4, Celia Martínez 5-6, Junior Greco 7, Ricardo Meza 8.**

- 1- Reumatología Pediátrica. Cátedra y Servicio de Pediatría. FCM-UNA.**
- 2- Servicio de Reumatología. Hospital Central de IPS.**
- 3- Dermatología Pediátrica. Cátedra y Servicio de Dermatología. FCM-UNA.**
- 4- Dermatología Pediátrica. Cátedra y Servicio de Pediatría. FCM-UNA.**
- 5- Infectología Pediátrica. Cátedra y Servicio de Dermatología. FCM-UNA.**
- 6- Infectología Pediátrica. Hospital del IMT. MSP.**
- 7- Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Central de IPS.**
- 8- Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Cátedra y Servicio de Pediatría. FCM-UNA.**

**mail: rmeza@med.una.py**

Luego de la notificación a la Organización Mundial de la Salud (OMS) de un conglomerado de casos de neumonía en Wuhan (provincia de Hubei, China) a finales del año 2019 y la identificación del agente causante de la misma, un nuevo coronavirus, el cual fue designado SARS-CoV-2, la OMS Organización Mundial de la Salud (OMS) declara a la pandemia, el 11 de marzo, teniendo en cuenta la rápida expansión de la enfermedad y su impacto en la salud humana tanto en China como en otros países y continentes (1, 2). A finales de mayo, la enfermedad ya había afectado a más de 6 millones de personas, de las cuales más de 370.000 han fallecido (3).

El agente causal SARS-CoV-2 es un nuevo virus, ARN monocatenario (+ ssRNA) con envoltura. Es miembro de la familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae, género Betacoronavirus (4, 5). Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 del receptor del huésped (ACE2) para ingresar a las células (6), el mismo receptor facilita el SARS-CoV para infectar el epitelio de las vías respiratorias y a los neumocitos tipo II, células pulmonares que sintetizan surfactante pulmonar (7).

La enfermedad, presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas que varían de leves a severas, y en algunos casos incluso resultan en la muerte (8, 9, 10). En el adulto, los síntomas más comúnmente reportados son fiebre, tos, mialgia o fatiga, neumonía y dificultad respiratoria, mientras que los síntomas menos comunes incluyen cefalea, diarrea, hemoptisis, rinorrea y tos húmeda (10). En los casos leves, la recuperación se produce en aproximadamente una semana, mientras que en los casos graves se produce daño alveolar, el cual se manifiesta con dificultad respiratoria progresiva, que puede conducir a la muerte (10).

La enfermedad producida por este nuevo virus, es más frecuente en  $\geq 15$  años, la proporción de casos confirmados entre niños es relativamente pequeña (11). La mayoría de los niños infectados tienen manifestaciones clínicas leves y el pronóstico es bueno, con recuperación en 1 a 2 semanas luego del inicio de los síntomas. Las infecciones del tracto inferior son poco frecuentes en la edad pediátrica. Es así que teniendo en cuenta las características clínicas identificadas en los casos pediátricos reportados, la enfermedad se puede dividir en cinco tipos clínicos: i) infección asintomática, ii) enfermedad leve, iii) cuadro clínico característico; iv) cuadro clínico grave y v) paciente críticamente grave (12).

En niños la fiebre y la tos son las manifestaciones clínicas más comunes, otras manifestaciones clínicas son decaimiento, mialgia, congestión nasal, rinorrea, estornudos, dolor de garganta, cefalea, mareos, vómitos y dolor abdominal (12, 13). Algunos niños no presentan fiebre, pero manifiestan tos o diarrea, y un menor número pueden ser portadores asintomáticos. Aunque los casos severos son raros en los niños, en ocasiones pueden progresar a un Síndrome de distrés respiratorio agudo, choque séptico, acidosis metabólica refractaria y alteración de la coagulación. Por otro lado, algunos niños y recién nacidos presentan síntomas atípicos, que se manifiestan como vómitos, diarrea y otros síntomas

gastrointestinales, o solo sibilancias y dificultad respiratoria. Los niños con patologías de base (cardiopatías congénitas, enfermedades pulmonares crónicas, desnutrición y tumores, etc.) son más vulnerables a presentar una infección severa (14). Como se mencionó previamente, la infección por COVID-19 en niños es menos grave y tiene menor mortalidad, en comparación con los adultos.

Las publicaciones de varios países han confirmado que las enfermedades graves y la muerte por COVID-19 entre los niños son raras, con estimaciones precisas no disponibles debido a la ausencia de verdaderos denominadores de población (15).

La mayoría de los niños son asintomáticos o presentan síntomas leves de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, informes recientes de Europa y Estados Unidos respaldan la aparición de un nuevo fenómeno con una respuesta hiperinflamatoria significativa en niños previamente sanos, relacionados con este virus. Los niños afectados pueden requerir cuidados intensivos pediátricos y la evaluación multidisciplinaria, de emergentólogos, infectólogos, intensivistas, cardiólogos, hematólogos, nefrólogos, neurólogos, cirujanos, inmunólogos y reumatólogos (16).

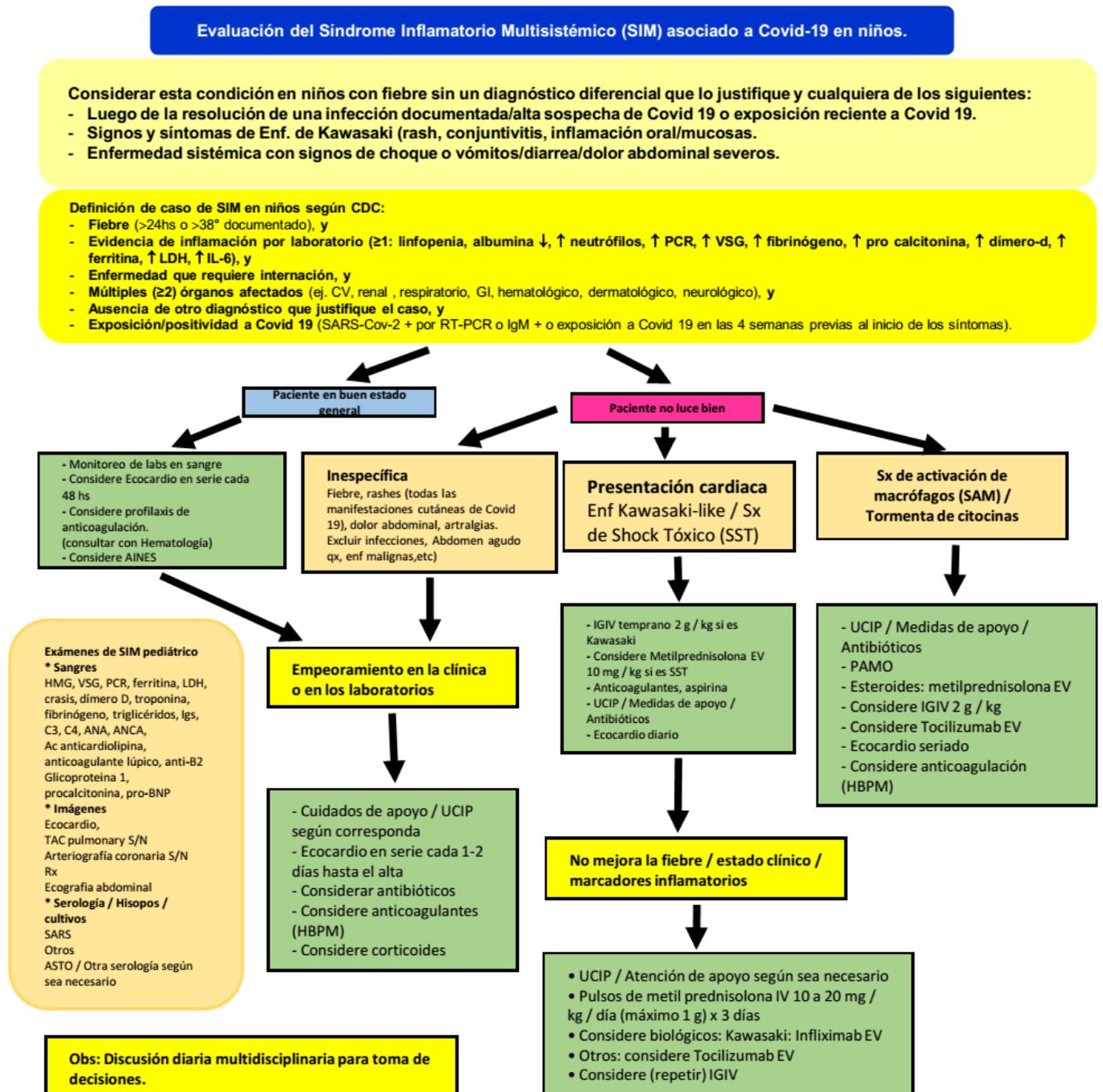
Este síndrome raro comparte características comunes con otras afecciones inflamatorias pediátricas que incluyen: enfermedad de Kawasaki, miocarditis con shock cardiogénico, síndromes de shock tóxico por estafilococos y estreptococos, sepsis bacteriana y síndromes de activación de macrófagos (SAM). También puede presentarse con síntomas abdominales inusuales con marcadores inflamatorios excesivos (16-17). Luego de las publicaciones de diferentes países, el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) ha emitido una alerta de emergencia (18).

La presentación clínica es variable, y la mayoría de los centros informan síntomas gastrointestinales (GI) significativos, enfermedad cardíaca, síntomas respiratorios leves o ausentes y una incidencia variable de erupción cutánea, ojos rojos y cambios en la mucosa oral. Como se trata de una afección emergente, se han utilizado varios nombres: "Kawashocky", "Coronasacki", shock hiperinflamatorio en niños con COVID-19, trastorno inflamatorio asociado a COVID-19 pediátrico (PCAID), síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PMIS) y síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIM-Pediátrico) (16-19).

El SIM-Pediátrico puede presentarse en cualquier momento, aunque según informes recientes (principalmente anecdóticos), a menudo ocurre entre 1 y 6 semanas después de la infección, y puede superponerse con una presentación respiratoria aguda de COVID-19. Se puede presentar como una Enfermedad de Kawasaki (EK) clásica con aneurismas de la arteria coronaria y manifestaciones extracardiacas. No está claro si este síndrome es exclusivo de los niños o si ocurre en adultos con COVID-19. Además de presentar potencialmente algunos o la mayoría de los síntomas asociados con EK (inflamación / hinchazón de manos y pies, cambios en las membranas mucosas / lengua de fresa, conjuntivitis no exudativa, erupción cutánea y linfadenopatía significativa unilateral), el SIM-Pediátrico puede presentarse con evidencia de falla multiorgánica incluyendo afectación neurológica, hiperferritinemia y shock cardiogénico o vasopléjico. La mayoría de los informes describen manifestaciones gastrointestinales significativas en la presentación, como vómitos, diarrea y dolor abdominal intenso (16,18,20-22).

A continuación presentamos un algoritmo modificado de Hennon TR, et al (16) y Kavirayani A, et al (21) (**Ver Figura 1**). Las mismas originalmente fueron creadas por un equipo multidisciplinario conformado por especialistas en emergencia pediátrica, intensivistas y especialistas en las áreas de enfermedades infecciosas, cardiología, reumatología y hematología. Las pautas se basan, en parte, en casos reportados (no publicados y publicados), recomendaciones de CDC, el Departamento de Salud del Estado de Nueva York y el Royal College of Pediatrics and Child Health.

**Figura 1: Algoritmo de evaluación de niños con sospecha de Síndrome Inflamatorio Sistémico asociado a Covid-19. Modificado de Hennon et al (16) y Kavirayani y cols (21).**



## Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Línea del tiempo. <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
2. Jiatong S, Wenjun L. Epidemiological characteristics and prevention and control measures of Corona Virus Disease 2019 in children. *J Trop Med*. 2020;20(2):153-156.
3. Organización Mundial de la Salud. Informe de la misión conjunta OMS-China sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) 16-24 de febrero de 2020 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
4. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020. 22-28 February;395(10224):565–74.
5. Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006;6:130.
6. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020 JVI.00127-00120.
7. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–4.
8. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis* 2020;94:44–8.
9. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, 5 China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New Engl J Med* 2020, 382(13):1199-1207.
10. [Huang C](#), [Wang Y](#), [Li X](#), [Ren L](#), [Zhao J](#), [Hu Y](#), et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
11. Chen C, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395: 809-15.
12. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020. 10.1001/jama.2020.2131
13. Yi J, Xiaoxia L, Runming J, et al. Novel coronavirus infections: standard/protocol/guideline recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (the second edition). *Chin J Appl Clin Pediatr*. 2020;35(2):143-50.
14. Hu T, Fang L, Junling W, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection in children and family prevention and control. *Med J Wuhan Univ (PrePrint)*. 2020. 10.14188/j.1671-8852.2020.6020.
15. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* Jun 2020;145(6) e20200702; DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
16. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23 : 101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232 [Epub ahead of print]
17. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>
18. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
19. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020 Jun 1;10(1):69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8. PMID: 32488505; PMCID: PMC7266128.
20. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 13 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6 [Epub ahead of print]
21. Kavirayani A, Adwani S, Weitz J, Segal S. Suspected Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome / PIMS-TS. OUH clinical guideline. Oxford University Hospitals NHS Trust, May 2020.
22. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory Shock in Children During COVID-19 Pandemic. *Lancet* 2020;395(10237):1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. Epub 2020 May 7.