

COVID-19 y MIS-C

MIS-C eta COVID-19

J. Pilar Orive

UCIP. Hospital Universitario de Cruces.

La infección COVID-19, producida por el coronavirus SARS-CoV-2, fue observada inicialmente en Wuhan, China, a finales del 2019. A partir de esa fecha se extendió rápidamente por todo el mundo adquiriendo el grado de pandemia, hecho que fue declarado por la OMS en marzo del 2020. A fecha actual, abril del 2021 son ya más de 140 millones de casos declarados y más de 3 millones de fallecidos debidos al COVID-19⁽¹⁾. Aunque la mayoría de casos fallecidos se corresponden con adultos mayores de 60 años, los niños también presentan una significativa morbilidad y mortalidad.

Según el análisis de los datos de 7 países entre ellos España, la mortalidad actual atribuida al COVID representa el 0,54 % de las causas de fallecimiento en niños, con una incidencia de 0,19 por 100.000 niños⁽²⁾.

La baja incidencia y mortalidad en los niños en comparación con adultos se atribuye a diferencias tanto inmunológicas como no inmunológicas⁽³⁾.

Por un lado, la respuesta inmunitaria a la infección produce una menor elevación de los marcadores inflamatorios por lo que experimentan una enfermedad más leve. Al tener más infecciones virales su inmunidad innata es más activa al estar más entrenada. La edad provoca un deterioro gradual del sistema inmunitario (especialmente adaptativo) llamado inmunosenescencia que favorece la gravedad de las infecciones en adultos.

La mayoría de los pacientes pediátricos presentan leucocitos normales y la linfocitopenia solo se ve en el 3-3,5% de los casos, hecho que se ha asociado con una mayor gravedad o peores resultados.

La presencia de múltiples anticuerpos a título alto contra el virus respiratorio sincitial (VRS) y el *Mycoplasma pneumoniae* (MP) en la sangre de los niños parece ofrecer una protección cruzada contra la infección por SARS-CoV-2.

También puede ser activada por algunas vacunas, como la Bacilo de Calmette-Guerin (BCG), mediante la generación de memoria inmunitaria al igual que lo que se observa con el MP.

Otras consideraciones no inmunológicas que pueden justificar la menor afectación en

niños son su predisposición a que las infecciones solo afecten a las vías aéreas superiores, a su menor cronicidad, a diferencias en la distribución y maduración de los receptores ACE-2 y a una probable interacción o competición entre los numerosos virus que afectan a los niños.

A finales de abril de 2020 aparecen casos de una enfermedad probablemente relacionada con el COVID-19 no descrita hasta el momento. Esto va a dar lugar a una serie de alertas en varios países incluido el nuestro, avisando a pediatras, médicos y padres de un cuadro consistente en dolor abdominal junto con diarrea y/o vómitos que puede evolucionar hacia shock. Este hecho desencadenó una alerta en los medios de información ante la posibilidad de que el COVID-19 fuera una amenaza mayor de lo esperado para los niños. Rápidamente se desarrollaron guías para ayudar a los médicos a identificar el síndrome y facilitar el manejo (*Royal College of Paediatrics and Child Health*).

La primera serie de casos publicada fue en el reino Unido (UK), en un área de atención a 2 millones de niños, en la que durante un periodo de 10 días aparecieron 8 casos de niños con un shock hiperinflamatorio con hechos similares a una enfermedad atípica de Kawasaki, Kawasaki con shock o síndrome de shock tóxico⁽⁴⁾.

En Bérgamo epicentro en aquel momento de la pandemia también notifican un aumento de casos de pacientes con hechos similares a la EK, los autores analizan la incidencia habitual de EK y observan que en este periodo el incremento de la incidencia es de 30 veces mayor a lo esperado⁽⁵⁾.

En mayo la CDC y la OMS publican la definición de lo que hoy conocemos como MIS-C o síndrome inflamatorio multisistémico en niños. Para etiquetar a un niño de este síndrome se requiere que sea menor de 21 años, que presente fiebre y evidencia de afectación multisistémica con igual o más de 2 órganos involucrados (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico). Además, tiene que tener datos evidentes por laboratorio de inflamación (PCR, VSG, PCT, ferritina, elevados) y evidencia de COVID-19 (PCR, Ag o serologías positivas)

o contacto con pacientes con COVID-19 en las 4 semanas previas al inicio del cuadro. Es obligatorio descartar diagnósticos alternativos principalmente infecciosos.

EL MIS-C puede presentarse de varias maneras, en el estudio de Whitaker⁽⁶⁾ describen en un grupo de 58 casos 3 fenotipos todos ellos con aneurismas coronarios.

El primero se manifiesta con fiebre, síntomas abdominales y exantema con datos de inflamación y PCR elevada, no asocia shock, ni datos mucocutáneos de EK. El segundo se manifiesta principalmente por shock y disfunción miocárdica con elevación de PCR, tropoina y ProBNP. El último es muy similar a la EK. Godfred-Cato⁽⁷⁾, en una serie de 540 niños, define 3 clases: la primera consistente en afectación multiorgánica y shock, similar al fenotipo 2 de Whitaker; la segunda es principalmente respiratoria, lo que hace difícil su diferenciación de un COVID-19 agudo; y una tercera con criterios de EK que se asemeja al fenotipo 3.

En relación al periodo de aparición y el momento de la pandemia en el estudio de Dufort⁽⁸⁾ y Feldstein⁽⁹⁾ en US, los casos de MIS-C aparecen cuando el pico de incidencia del COVID disminuye con un intervalo medio de 25 días (4-6 s) y el pico máximo de MIS-C coincide cuando la incidencia de COVID-19 está disminuyendo. En el estudio francés de Belot⁽¹⁰⁾, la curva epidémica de los casos de PIMS siguió a la de COVID-19 con un desfase de 4-5 semanas. Y en el estudio español de García Salido junto al grupo de infecciosas de la SECIP⁽¹¹⁾ observan las mismas características. Todos los pacientes con MIS-C ingresaron en la UCIP al menos 15 días después de que se impusiera el bloqueo en España del 15 de marzo de 2020. En la etapa en la que se registraron los primeros pacientes con MIS-C, a principios de abril, el número de nuevos casos ya estaba disminuyendo. Esto hace que se considere la hipótesis de que el MIS-C es una manifestación postinfecciosa.

Lo que se había considerado en principio una patología específica de la edad pediátrica se ha visto ahora que también afecta a los adultos, con hechos similares al MIS-C. La CDC ha publicado una definición para adultos de lo que se ha llamado MIS-A. En

la serie de 27 casos de MIS-A de Morris⁽¹²⁾ la edad de aparición se distribuye entre los 21 y 50 años, presentan fiebre, síntomas cardíacos, gastrointestinales, dermatológicos, neurológicos y trombosis con marcadores inflamatorios elevados, se requiere ausencia de enfermedad respiratoria grave, y evidencia de laboratorio en las 12 semanas previas de infección por SARS-CoV-2 (PCR, Ag o serologías). El cuadro de MIS-A se considera más grave y con mayor mortalidad que el pediátrico.

El MIS-C comparte muchas similitudes con la EK aunque hay determinadas características que lo diferencian, las más significativas son: la edad, afectando el MIS-C a niños mayores; la raza, el MIS-C se da con mayor frecuencia en la raza negra en comparación con la EK que se da con más frecuencia en los asiáticos; la presencia de síntomas neurológicos, digestivos y afectación cardíaca con shock que son menos frecuentes en la EK. También existen diferencias en la expresión de interleukinas⁽¹³⁾.

En relación a las diferencias entre COVID-19 y MIS-C, Feldstein realiza un estudio en más de 1000 niños diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 y en el análisis multivariante detecta que los niños con MIS-C presentan mayor edad, son de raza negra, no hispanicos, los síntomas que predominan son los cardiorrespiratorios, y mucocutáneos y presentan mayor elevación de PCR, mayor ratio de neutrófilos/linfocitos y menor número de plaquetas.

En relación al tratamiento se han publicado números guías de diferentes sociedades y países, entre ellas una realizada por la AEP en conjunción con diferentes especialidades Pediátricas, SECPCC, SECIP, SEIP, SEPH, SERP y SEUP⁽¹⁴⁾.

La sociedad americana de reumatología ha publicado recientemente una segunda versión de sus guías⁽¹⁵⁾.

En ellas se recomienda primero confirmar el diagnóstico mediante el cumplimiento de los criterios de la definición de la CDC de MIS-C. Descartar otras causas que puedan confundirse con el MIS-C. Los síntomas de MIS-C no son específicos y pueden presentarse en situaciones tanto infecciosas como no infecciosas. Proponen dos niveles de estudios

en función de la gravedad del paciente que ayudarán a confirmar el diagnóstico. Tras la confirmación del diagnóstico recomiendan el uso de inmunoglobulinas (IgIV) y corticoides en el paciente grave que presenta shock y fallo multiorgánico o solo IgIV si no hay shock o fallo multiorgánico, si los pacientes son refractarios a la IgIV recomiendan utilizar bolos de corticoides o anakinra a dosis altas. En relación a la anticoagulación, hay poca evidencia en niños sobre qué hacer, la trombosis es menos frecuente que en los adultos. Recomiendan utilizar aspirina si no hay contraindicaciones durante un tiempo hasta confirmar la ausencia de aneurismas. Es necesario hacer controles por cardiología sobre todo en pacientes con alteraciones de la función ventricular, ya que estos pacientes pueden desarrollar aneurismas evolutivamente o afectación miocárdica. En los casos de COVID-19 con hiperinflamación las guías recomiendan utilizar corticoides y considerar anakinra.

EN RESUMEN

- La COVID-19 es menos frecuente y más leve en niños en comparación con adultos.
- El MIS-C es un síndrome inflamatorio que aparece entre 2-4 semanas después del contacto con el COVID.
- Presenta similitudes con la enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock tóxico y síndrome de activación del macrófago.
- La mayoría de los casos son positivos para anticuerpos y negativos para PCR.
- La incidencia pico aparece 4-6 s después de la incidencia pico del COVID.
- Es una enfermedad controlable con medidas sanitarias que controlen el COVID.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time [letter]. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 533-4.
2. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021; 5(5): e12-e13.

3. Sinaei R, Pezeshki S, Parvaresh S, Sinaei R. Why COVID-19 is less frequent and severe in children: a narrative review. *World J Pediatr.* 2021; 17: 10-20.
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395: 1607-8.
5. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, 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: 1771-8.
6. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324(3): 259-69.
7. 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, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 1074-80.
8. 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.
9. 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): 334-46.
10. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(22): 2001010.
11. García-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Balcells Ramírez J, Slöcker Barrio M, Leóz Gordillo I, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care.* 2020; 24(1): 666.
12. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(40): 1450-6.
13. 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(4): 968-981.e7.
14. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>
15. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73(4): e13-e29.