



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19: una mirada desde la fisiopatología

Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19: a view from the pathophysiology

Amanda Avello Rodríguez ^{1*}, <https://orcid.org/0000-0002-3336-6450>

Déborah Luque Laffita ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8590-5674>

Daniela Dueñas Bermúdez ¹, <https://orcid.org/0000-0002-4497-5112>

Mabel Anay Rodríguez Monteagudo ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8681-6083>

Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Ciencias Médicas "Raúl Dorticós Torrado", Cienfuegos, Cuba.

***Autor para correspondencia:** amandaavello01@gmail.com

Recibido: 14/10/2023

Aceptado: 14/01/2024

Cómo citar este artículo: Avello Rodríguez A, Luque Laffita D, Dueñas Bermúdez, Rodríguez Monteagudo MA. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19: una mirada desde la fisiopatología. Med. Es. [Internet]. 2024 [citado fecha de acceso]; 4(1). Disponible en: <https://revmedest.sld.cu/index.php/medest/article/view/155>

RESUMEN

Introducción: el síndrome inflamatorio multisistémico es una entidad asociada a la infección por SARS-CoV-2 en infantes, que, aunque poco frecuente, se asocia por lo general a manifestaciones graves.

Los artículos de la Revista MedEst se comparten bajo los términos de la [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Email: revmedest.mtz@infomed.sld.cu Sitio Web: www.revmedest.sld.cu



Objetivo: describir los aspectos fundamentales del síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19 desde el punto de vista de sus bases fisiopatológicas e inmunológicas.

Diseño Metodológico: se seleccionaron un total de 31 fuentes bibliográficas, la mayoría artículos originales y de revisión, con más de un 75 % de actualización en las principales bases bibliográficas médicas en la web.

Desarrollo: el síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19 constituye una entidad independiente de la infección aguda severa por COVID-19 y de la enfermedad de Kawasaki. Se trata de un fenómeno hiperinflamatorio post-infeccioso, donde una activación de tipo superantígeno pudiera ser importante en su patogenia, conllevando a la característica tormenta de citocinas, disfunción endotelial, fenómenos isquémicos y trombóticos, choque y disfunción multiorgánica. Suelen ser pacientes sin comorbilidades y presentar fiebre, lesiones en piel, inyección conjuntival, síntomas gastrointestinales y disfunción cardiovascular.

Conclusiones: la tendencia a la gravedad en estos pacientes previamente sanos, que desarrollan una respuesta inmune mal organizada, indica la necesidad de prevenir la enfermedad en todos los niños y adolescentes y darles un correcto seguimiento luego de las 4-6 semanas del inicio de la infección.

Palabras clave: COVID-19; Niño; SARS-CoV-2; Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

ABSTRACT

Introduction: multisystem inflammatory syndrome is an entity associated with SARS-CoV-2 infection in infants, which, although rare, is generally associated with severe manifestations.

Objective: to describe the fundamental aspects of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 from the view of its pathophysiological and immunological bases.

Methodological design: a total of 31 bibliographic sources were selected, most of them original articles and reviews, with more than 75 % updating, from the main medical bibliographic bases on the web.



Development: multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 represents an entity independent of severe acute COVID-19 infection and Kawasaki disease. It is a post-infectious hyperinflammatory phenomenon, where superantigen-type activation could be important in its pathogenesis, leading to the characteristic cytokine storm, endothelial dysfunction, ischemic and thrombotic phenomena, shock and multi-organ dysfunction. They tend to be patients without comorbidities and present fever, skin lesions, conjunctival injection, gastrointestinal symptoms and cardiovascular dysfunction.

Conclusions: the tendency towards severity in these previously healthy patients, who develop a poorly organized immune response, indicates the need to prevent the disease in all children and adolescents, and to give them correct follow-up after 4-6 weeks from the start of the infection.

Keywords: Child; COVID-19; SARS-CoV-2; Systemic Inflammatory Response Syndrome

INTRODUCCIÓN

Se denomina síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) al proceso inflamatorio que desencadena el organismo como respuesta a diferentes agresiones infecciosas o no (como quemaduras, traumatismos, pancreatitis, entre otros eventos) y que puede llevar a una disfunción multiorgánica. El mismo fue definido a partir de la Conferencia de Consenso del American College of Chest Physicians y la Sociedad de Medicina Crítica, en el año 1992, como parte de la clasificación de los estadios de la sepsis. En 2005 se publicaron las primeras definiciones de sepsis pediátrica, las cuales constituyeron una adaptación de los criterios originales para adultos. ⁽¹⁾

Posteriormente, en 2016, se publicó el Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Choque Séptico, en el cual el SIRS desapareció de las definiciones y quedó desvinculado de la sepsis. Sin embargo, en la práctica, una gran parte de las instituciones de salud continúan utilizándolo. ⁽²⁾

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a infección, demostrada o sospechada, constituye la sepsis. La palabra griega *sepsis* proviene de los tiempos de Homero, donde se empleó con el significado de "descomposición" o "putrefacción". A pesar de su longevidad, esta devastadora enfermedad ha sido compleja de entender y caracterizar. Luego de la aparición de los antibióticos, se observó que los pacientes seguían muriendo sépticos (incluso sin patógenos circulando), lo que llevó a precisar que también el huésped desempeñaba un papel fundamental en la

etiopatogenia. ⁽²⁾ En los últimos años la incidencia de esta entidad ha disminuido progresivamente con el uso de vacunas y otras medidas preventivas, fundamentalmente en los países desarrollados.

La pandemia de la COVID-19, asociada al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), observada por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, ⁽³⁾ evolucionó a un ritmo acelerado. Los primeros reportes indican que solo un 2 a un 6 % de los niños y adolescentes presentaron formas graves de la enfermedad. Sin embargo, a partir de mediados de abril del 2020, comenzaron a describirse grupos de pacientes pediátricos infectados con SARS-CoV-2, previamente asintomáticos, que manifestaron un estado hiperinflamatorio sistémico con implicación de múltiples órganos y choque cardiogénico prominente con disfunción miocárdica, generalmente requiriendo apoyo vital intensivo. Esta entidad fue reconocida como un síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIMS-N) o síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico. ⁽⁴⁻⁸⁾

Aunque se ha estimado una incidencia global del SIMS-N de apenas 0,016 % a 0,31 % de los niños infectados con SARS-CoV-2. ⁽⁹⁾ La aparición de esta condición tan seria en menores, con una mortalidad de hasta un 4 %, ⁽⁴⁾ tiene implicaciones relevantes en los servicios sanitarios y requiere de la preparación de los médicos generales y especialistas en Pediatría al respecto. Para julio de 2020 solo dos niños cubanos habían presentado dicho cuadro y, posteriormente, la incidencia continuó siendo baja. ⁽¹⁰⁾

Es de gran interés comprender la compleja fisiopatología de la enfermedad para lograr avances en las estrategias de prevención, identificación precoz y tratamiento de esta. De ahí que el objetivo de este artículo sea describir los aspectos fundamentales del síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19 desde el punto de vista de sus bases fisiopatológicas e inmunológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando como descriptores: COVID-19, SARS-CoV-2, Niño y Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en las bases de datos Scielo y Pubmed, así como el motor de búsqueda Google Scholar, para la localización de los artículos. Se tuvo en cuenta la literatura científica en inglés y español, correspondiendo más de un 75 % a los últimos 3 años. Para seleccionar los artículos, se realizó una lectura crítica de los mismos, analizando la variabilidad, fiabilidad y validez de los resultados, seleccionándose, finalmente, 31 fuentes, entre ellos artículos originales,

artículos de revisión, dos libros y el sitio web de la Organización Mundial de la Salud.

DESARROLLO

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica está determinado en la edad pediátrica por dos o más de los elementos siguientes: temperatura rectal superior a 37,9 °C o inferior a 36 °C, taquicardia con frecuencia cardíaca superior a 2 desviaciones estándar para la edad o bradicardia, sobre todo en recién nacidos y lactantes pequeños, taquipnea y leucocitosis. ⁽¹¹⁾

El mismo constituye una cascada inflamatoria que se inicia cuando el sistema de defensa del huésped no reconoce adecuadamente el incidente desencadenante, no lo elimina o ambas cosas. La cascada inflamatoria es iniciada por toxinas o superantígenos a través de la unión a los macrófagos o la activación de los linfocitos. El endotelio vascular se convierte, a la vez, en diana de la lesión tisular y en fuente de mediadores que pueden ocasionar lesiones adicionales. Varias enfermedades como el shock tóxico estafilocócico y enfermedad de Kawasaki (EK) pueden provocarlo. ⁽¹²⁾

Al inicio de la pandemia, el SIMS-N fue diagnosticado como una "enfermedad de Kawasaki asociada a COVID-19". Efectivamente, casi el 40-50 % de los casos de SIMS-N cumplen con la definición de enfermedad de Kawasaki o enfermedad de Kawasaki atípica. ⁽⁸⁾ Sin embargo, la condición evolucionó rápidamente en un síndrome clínicamente bien reconocido, distinto de la enfermedad de Kawasaki, que los organismos internacionales identificaron como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIMS-N). ^(4,5) En Europa, esta nueva entidad fue nombrada síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con SARS-CoV-2. ⁽⁴⁾

Las definiciones de esta enfermedad varían ligeramente entre las diferentes organizaciones médicas y facultades. Básicamente, se caracteriza por antecedentes de COVID-19 de 4-6 semanas antes de la aparición de los síntomas, dígase, fiebre, lesiones mucosas, lesiones cutáneas del tipo eritema multiforme, conjuntivitis inyectable, diarrea, vómitos, dolor abdominal, trastornos neurológicos, aumento del contenido de marcadores inflamatorios en el suero, ausencia de infecciones y disfunciones de los órganos, especialmente del sistema cardiovascular. ⁽¹⁰⁾

La definición preliminar del entonces llamado síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes temporalmente asociado con COVID-19, proporcionada por la OMS, fue la siguiente: ⁽¹³⁾



1) Niños y adolescentes de 0-19 años de edad: con fiebre de 3 o más días de evolución.

2) Al menos 2 de los siguientes criterios clínicos:

- Rash, conjuntivitis bilateral no purulenta, signos de inflamación mucocutánea (en boca, manos o pies).
- Hipotensión o shock.
- Disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, o anomalías coronarias (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o elevación de la troponina o el BNP).
- Evidencia de coagulopatía (tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina elevados, dímero D elevado).
- Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

3) Marcadores de inflamación elevados: (como eritrosedimentación acelerada, proteína C-reactiva o procalcitonina elevada).

4) Evidencias de infección por SARS-CoV-2: (RT-PCR positivo, serología o test de antígeno positivo para SARS-CoV-2) o contacto con individuos afectados por COVID-19.

5) Sin otra causa microbiana de inflamación plausible: incluida sepsis bacteriana y síndrome de shock tóxico estafilocócico/estreptocócico.

Epidemiología y diferencias con otras entidades

Desde los primeros reportes, se comprobó que la mayoría de los pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico resultaron positivos a la prueba serológica para SARS-CoV-2 (87 %) y, menos comúnmente, positivos para el RT-PCR (32 %).⁽¹⁴⁾ Por otro lado, la mayoría de los reportes de este síndrome entre los niños siguieron al pico de incidencia de Covid-19 de abril de 2020 por unas 4 a 6 semanas. Todo ello sugirió que el mismo constituye una respuesta inflamatoria post-infecciosa, en lugar de relacionarse con la infección temprana.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

En efecto, la entidad parece tener características clínicas y epidemiológicas diferentes al compararse con la infección aguda severa por COVID-19 en niños. En un amplio estudio norteamericano, se encontró que la infección aguda severa estaba asociada con la presencia de comorbilidades, síntomas respiratorios y disfunción respiratoria. En cambio, de los niños diagnosticados

con SIMS-N, el 90 % reportaba síntomas gastrointestinales y el 66,7 % compromiso cardiovascular, requiriendo soporte inotrópico, mientras que un menor número reportaban síntomas del tracto respiratorio inferior y comorbilidades. ⁽¹⁸⁾

Por otro lado, en un metaanálisis ⁽³⁾ se encontró una edad media de 8,6 años, con un rango de 3 meses a 20 años. Esto contrasta significativamente con la enfermedad de Kawasaki, en la que la incidencia es mayor en niños entre los 6 meses y los 5-6 años de edad, y se observa una edad pico mucho menor. Una hipótesis para explicar esta diferencia pudiera recaer en la naturaleza y etiología de la EK, ya que, alrededor de los 9 años, los niños ya se han expuesto y desarrollado inmunidad a un conjunto de virus que pudieran potenciar dicha enfermedad; sin embargo, al ser el SARS-CoV-2 un nuevo virus, golpea a todas las edades por igual. ⁽¹⁹⁾

El género masculino está ligeramente asociado con el SIMS-N. El metaanálisis de Radia *et al.*, ⁽¹⁶⁾ mostró un 56 % de prevalencia del sexo masculino, mientras que el estudio de Kornitzer *et al.*, ⁽⁹⁾ mostró un 59,67 %. Se encontró también una tasa de fatalidad dos veces mayor que en el sexo femenino, lo que es consistente con lo observado en adultos y se ha propuesto que pudiera deberse a una mayor expresión de la ACE2 en hombres y consecuencias inmunológicas ligadas al cromosoma X. ^(17,20)

Las tasas de incidencia del SIMS-N varían según la raza, habiéndose reportado un 25-62 % de pacientes afrodescendientes, 30-40 % hispanos, 15-25 % blancos y hasta un 28 % de asiáticos, ⁽²¹⁾ a diferencia de la EK, que es observada con mayor frecuencia entre asiáticos y descendientes de asiáticos. Las comorbilidades han sido reportadas solo en un 20-30 % de los casos de SIMS-N, siendo más frecuentes la obesidad y el asma. ^(18,21) Aun así, no existe evidencia de que estos constituyan factores de riesgo. ⁽²²⁾

Etiopatogenia

Aunque la patogenia del SIMS-N no es conocida con exactitud, se plantean diferentes mecanismos, fundamentalmente extrapolados de formas graves de la infección por COVID-19 en adultos, así como de otras afecciones de curso similar en niños.

El SARS-CoV-2 inicia su mecanismo patogénico uniéndose por su proteína S (spike, de punta o de espiga) a la superficie del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es expresado en cantidades significativas en las células epiteliales de la cavidad nasal, células alveolares

del pulmón (principalmente los neumocitos tipo II), cardiomiocitos y el endotelio vascular, entre otros sitios. Ello provee una vía favorable para la afectación de varios órganos. ^(7,15)

Sin embargo, el carácter post-infeccioso del SIMS-N hace pensar que una respuesta inmune mal organizada, exacerbada por anticuerpos IgG, juega un papel más importante en su patogenia que el daño celular directo por la infección viral. ⁽¹⁴⁾ La masiva liberación de mediadores inflamatorios con activación exagerada del sistema inmune se asemeja al mencionado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y a la conocida "tormenta de citocinas", que se trata, efectivamente, de un fenómeno hiperinflamatorio retardado.

Debido a las diferencias en la frecuencia de aparición en distintas poblaciones étnicas y en el curso de la enfermedad en diferentes grupos de pacientes, se cree que algún factor genético podría influir en la etiología del SIMS-N, ⁽¹⁹⁾ aunque dichos factores de riesgo son pobremente entendidos. Ampliamente hablando, las asociaciones genéticas con la COVID-19 encontradas incluyen genes involucrados en funciones antivirales, la entrada del virus a la célula, regulación de la inmunidad, quimiotaxis de los leucocitos y la función citolítica linfocitaria. Aunque escasas, algunas investigaciones en niños con SIMS-N han identificado mutaciones en los genes relacionados con la vía citolítica de la perforina, lo que provocaría una disrupción de la función citolítica mediada por linfocitos y podría resultar en un incremento de la liberación de citocinas proinflamatorias por las células diana. ⁽²³⁾

Una de las hipótesis propuestas para la masiva liberación de citocinas es que esta es causada por la habilidad del coronavirus para bloquear las respuestas de las interferones tipo I y III en pacientes que presentaron una carga viral inicial elevada o que no pudieron controlar la replicación viral y ello resulta en una liberación excesiva posterior. ⁽²⁴⁾ Además, la infección de células dendríticas y macrófagos por el SARS-CoV-2 induce la producción de bajos niveles de citocinas antivirales e incrementa la producción de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral o TNF, IL-1, IL-6, e interferón- γ). ⁽⁷⁾

Se plantea, además, que, aunque la inmunidad adaptativa es crucial para eliminar el virus, la infección directa de las células T por el SARS-CoV-2 podría contribuir a la linfopenia y empeorar la respuesta antiviral. Asimismo, dominios de unión al receptor de la proteína S que se dirijan a anticuerpos neutralizantes, podrían ocasionar un efecto de potenciación mediada por anticuerpos, que acelera la replicación viral y resulta en destrucción celular. ⁽²⁵⁾ Los complejos virus-anticuerpo, luego de la interacción con receptores Fc,

así como la activación subsecuente del complemento, podrían mediar también la disregulación de la respuesta e incrementar la liberación de citocinas. ⁽¹⁷⁾

Sin embargo, con respecto a la patogenia del SIMS-N, ha tomado más importancia la hipótesis que afirma que la proteína S del SARS-CoV-2 actúa como superantígeno, provocando la activación y proliferación inespecífica de linfocitos T a gran escala, y resultando en una producción masiva de citocinas proinflamatorias por estos y por las células presentadoras de antígenos. La similitud de las características clínicas y diagnósticas de dicha entidad con el síndrome del shock tóxico, incluyendo síntomas gastrointestinales, neurológicos, afectación cardíaca, linfopenia, niveles elevados de proteína C-reactiva, ferritina, y dímero D, soportan esta hipótesis. Por otro lado, su carácter postinfeccioso y prevalencia en niños entre 5 y 15 años, lo hace demográficamente similar a la fiebre reumática, provocada por la bacteria productora de superantígenos *Streptococcus pyogenes*. ^(19,26,27)

Un estudio ⁽²⁶⁾ basado en modelos computacionales, demostró que la glicoproteína S del SARS-CoV-2 exhibe un motivo de alta afinidad para la unión a los TCR (receptor de células T) y que puede formar un complejo ternario con el HLA (antígeno leucocitario humano) clase II. Este motivo no se encuentra en el SARS-CoV; en cambio, es similar al de la enterotoxina B estafilocócica (SEB). Por ello, se cree que pudiera actuar como superantígeno.

Otro estudio más reciente ⁽²⁷⁾ caracterizó el repertorio de TCR de pacientes con SIMS-N y encontró una profunda expansión del gen variable 11-2 del TCR β (TRBV11-2), con hasta un 24 % de los clones de células T siendo ocupado por el fenotipo de esta variante, con idénticos genes TRBV pero CDR3 (región 3 determinante de la complementariedad) completamente heterogéneos, lo que se correlacionó con la severidad y los niveles de citocinas en el SIMS-N. En general, estos datos sugieren que una interacción independiente de CDR3 entre la proteína S (por medio del motivo reportado previamente) del SARS-CoV-2 y el TCR β lleva a la expansión y, posiblemente, a la activación de las células T, hiperinflamatoria, con un patrón semejante a una estimulación por superantígeno, lo que apoya esta hipótesis.

Además, estos pacientes compartían determinados alelos de los HLA clase I, sugiriendo una fuerte asociación a dichas moléculas, ⁽²⁷⁾ lo que contrasta con el estudio anterior y lo observado en los superantígenos bacterianos típicos, que actúan mediante interacciones con los HLA II. Sin embargo, los autores del estudio argumentan que previamente ha sido reportada la idea de que las HLA I puedan actuar como ligandos para superantígenos como SEB.

Se ha sugerido también un rol de los autoanticuerpos en la fisiopatología del SIMS-N. Estos podrían originarse por reactividad cruzada entre el SARS-CoV-2 y antígenos propios, provocar la formación de complejos inmunes y desatar un ataque contra los tejidos del huésped dirigido por células inmunes. Dicha hipótesis está apoyada por la eficacia de las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) en el tratamiento del SIMS-N, ya que son usadas comúnmente para activar los receptores Fc inhibitorios y prevenir los complejos de ataque a membranas por factores del complemento y, por tanto, mitigar la patología mediada por autoanticuerpos. ^(24,28)

Se han llevado a cabo estudios para localizar anticuerpos autorreactivos en el plasma o suero de pacientes con SIMS-N. Se encontraron autoanticuerpos unidos a proteínas involucradas en la señalización en células inmunes y proteínas estructurales en el corazón y vasos sanguíneos, sugiriendo posibles dianas de ataque autoinmune, así como otros característicos de enfermedades autoinmunes clásicas, lo que sugiere que el SIMS-N podría tener algunos elementos de su fisiopatología en común con estas. ^(24,28)

Como resultado final, las citocinas proinflamatorias activan la coagulación por la vía del factor tisular, estimulan la cascada del complemento y la liberación de quininas inflamatorias. La producción excesiva de IL-6, IL-10 y TNF está inversamente correlacionada con el número total de linfocitos; específicamente la IL-6 reduce la función citolítica de las células NK (natural killer). Por otro lado, los leucocitos polimorfonucleares secretan ferritina, que tiene una acción inmunosupresiva e inhibe la diferenciación de las células mieloides y los linfocitos T y B, empeorando la respuesta inmune adquirida del huésped. ^(7,13)

La superproducción de todos estos mediadores inflamatorios puede llevar a un riesgo incrementado de hiperpermeabilidad y fuga vascular, disminución de la resistencia periférica vascular, fiebre alta, depresión/disfunción/daño miocárdico, enteropatía exudativa, isquemia intestinal asociada a fenómenos procoagulantes y de vasculitis, niveles reducidos de C3 y C4, hipoalbuminemia e hiponatremia, daño multiorgánico severo y shock. ^(3,17)

Como se explicó, existen varias vías posibles para el desencadenamiento de la tormenta de citocinas, la inflamación y el daño tisular en el SIMS-N. Los hallazgos generales realizados hasta el momento no permiten inclinarse hacia una sola de las hipótesis o determinar cómo ocurriría el acoplamiento de varios mecanismos. Se necesitan, por tanto, análisis computacionales y estadísticos más profundos en este sentido.

Hallazgos clínicos y sus bases anatomopatológicas

En general, se ha podido constatar que el SIMS-N, comúnmente, sigue uno de estos tres patrones clínicos: (1) fiebre persistente con marcadores de inflamación elevados, pero sin disfunción orgánica notable; (2) miocarditis aguda, como la presentación con shock y disfunción miocárdica y el consecuente fallo renal o respiratorio; (3) enfermedad similar a la de Kawasaki con aneurismas coronarios, algunos de los cuales progresan a shock, requiriendo vasopresores. Sin embargo, las manifestaciones se solapan y los patrones de presentación no son mutuamente excluyentes. ⁽⁴⁾

El estudio de Kornitzer *et al.*, ⁽⁹⁾ reveló síntomas con un alto valor predictivo de la evolución de la infección hacia el SIMS-N. Los síntomas como rash, mialgia, debilidad y fiebre, estuvieron fuertemente asociados, al igual que los síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, náusea/vómitos y diarreas. Se ha propuesto que los síntomas gastrointestinales pueden explicarse por la linfadenopatía mesentérica, secundaria a su vez a una hiperplasia linfoide, y por la isquemia parietal intestinal secundaria a la vasculitis, ⁽²⁹⁾ así como procesos inflamatorios frecuentemente encontrados en ecografías.

Los reportes de manifestaciones dermatológicas, por lo general, utilizan términos diferentes e inespecíficos, por lo que es difícil comparar entre ellos. En un amplio estudio de niños con SIMS-N se identificaron, principalmente, erupción no específica, conjuntivitis bilateral, cambios de la mucosa oral y cambios en las extremidades periféricas. ⁽¹⁸⁾

También los síntomas neurocognitivos, respiratorios y fallo cardíaco congestivo, se presentan con frecuencias variables al inicio. Como ya se había mencionado, los síntomas respiratorios asociados a daño pulmonar no son comunes, lo que contrasta con el patrón que siguen los niños con infección aguda por COVID-19, con enfermedad respiratoria prominente. Los hallazgos radiológicos más frecuentes en las exploraciones del tórax son cardiomegalia, derrame pleural y atelectasias pasivas y las opacidades en vidrio deslustrado son más sugestivas de corresponder a edema pulmonar. ⁽²²⁾

Cuando se estudió a pacientes con SIMS-N que presentaban miocarditis mediante resonancia magnética, se encontraron signos de edema miocárdico difuso e hiperemia, sin evidencia de sustitución fibrótica o necrosis focal, contrario a lo observado en adultos con miocarditis relacionada con la COVID-19. ⁽³⁰⁾ Ello sugiere que la histopatología de este daño cardíaco se produce, al

igual que en la EK, como consecuencia de la infiltración inflamatoria de macrófagos y neutrófilos en el intersticio miocárdico, secundaria a la tormenta de citocinas y no por degeneración o necrosis de los cardiomiocitos debida a la infiltración viral y la respuesta inmune a este daño. ^(6,27) Por otro lado, la mayoría de las afecciones cardiovasculares severas en el SIMS-N son resueltas dentro de 30 días, respondiendo mejor al tratamiento en contraste con otras miocarditis infantiles. ⁽¹⁸⁾

En conjunto con la resolución de la inflamación sistémica, los niveles de BNP usualmente se restablecen dentro de 2 días, pero la troponina puede permanecer elevada por un período mayor hasta que ocurra la reparación de las células dañadas. Además, la elevación de la troponina está asociada con mayores tasas de mortalidad. ⁽³¹⁾ Analizando los resultados del electrocardiograma, algunos autores han identificado un intervalo QT prolongado, arritmias ventriculares ocasionales y elevación difusa del segmento ST, como resultado de la inflamación miocárdica e indicando mayor severidad. ⁽⁷⁾

La ecocardiografía tiene también un papel importante, ya que muchos pacientes presentan una fracción de eyección ventricular izquierda disminuida, aneurisma de arterias coronarias (detectado con más frecuencia cuando se utiliza tomografía computarizada), ⁽²²⁾ dilatación de arterias coronarias, arterias coronarias anormalmente ecogénicas, derrame pericárdico y regurgitación mitral. ⁽⁴⁾ Las citocinas proinflamatorias contribuyen, en parte, a la destrucción de las proteínas de la matriz vascular, así como la integridad estructural de los vasos, pudiendo culminar en dilatación coronaria y formación de aneurismas, ⁽¹⁷⁾ considerándose menos probable la vasculitis provocada por un complejo inmune.

Los marcadores inflamatorios en sangre periférica en el SIMS-N tienden a normalizarse alrededor de los 4-5 días del ingreso. ⁽⁴⁾ La linfopenia y trombocitopenia son muy comunes, ⁽²¹⁾ sugiriendo un agotamiento de los linfocitos, sobre todo citotóxicos, por dirigirse a los órganos diana y un proceso microtrombótico, respectivamente. Es de notar que la linfopenia es frecuente en adultos con COVID-19 (83 %), pero no en niños (3 %), ⁽⁶⁾ por lo que puede considerarse una característica distintiva del SIMS-N.

Las complicaciones más comunes de este síndrome son el shock, la disfunción miocárdica, daño renal agudo, fallo hepático agudo y fallo respiratorio agudo (principalmente secundario a causas cardiogénicas). ⁽⁴⁾ El nivel de dependencia del soporte respiratorio se ha encontrado superior a los valores reportados en pacientes con COVID-19 con afectación pulmonar, tanto niños

como adultos. ⁽²⁰⁾ La tendencia a la gravedad en estos pacientes previamente sanos, que desarrollan una respuesta inmune mal organizada, indica la necesidad de prevenir la enfermedad en todos los niños y adolescentes y darles un correcto seguimiento luego de las 4-6 semanas del inicio de la infección.

CONCLUSIONES

Se ha demostrado que el síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19 constituye una entidad independiente de la infección aguda severa por COVID-19 y de la enfermedad de Kawasaki, debido a que presentan diferencias epidemiológicas y clínicas. Todo indica que este síndrome constituye un fenómeno hiperinflamatorio post-infeccioso y se ha informado que una activación de tipo superantígeno pudiera jugar un papel importante en su patogenia, conllevando a la tormenta de citocinas característica de la enfermedad, disfunción endotelial, fenómenos isquémicos y trombóticos, choque y disfunción multiorgánica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baique Sánchez PM. Sepsis en pediatría: nuevos conceptos. An. Fac. med. [Internet]. 2017 [citado 01/12/2023]; 78(3):333-342. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000300014&lng=es
2. Jaramillo Bustamante JC, Piñeres Olave BE, González Dambrauskas S. SIRS o no SIRS: ¿es esa la infección? Una revisión crítica de los criterios de definición de sepsis. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020 [citado 01/12/2023]; 77(6):293-302. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000202>
3. Noda Albelo AL, Castro Pacheco BL, López Gonzáles LR, Robaina Castellanos GR. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Rev Cub de Ped [Internet]. 2020 [citado 07/12/2021]; 92(Supl.Especial):e1202. Disponible en: <http://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1202/558>
4. Malviya A, Mishra A. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome: An Emerging Disease with Prominent Cardiovascular Involvement—A Scoping Review. SN Compr Clin Med [Internet]. 2021 [citado



05/01/2022]; 3(1):48–59. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7790313/>

5. Sperotto F, Friedman KG, Son MB, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 05/01/2022]; 180(2):307–322. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7429125/>
6. Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2021 [citado 05/01/2022]; 68(1):321–338. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392074/>
7. Simon H, Shimoda TM, Rodrigues RM, Pasmanik A, Lemos VE, Schvartsman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2021 [citado 05/01/2022]; 97(2):140–159. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7486073/>
8. Riphagen S, Gómez X, González Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 07/12/2021]; 395:1607–1608. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204765/>
9. Kornitzer J, Johnson J, Yang M, Pecor KW, Cohen N, Jiang C. A Systematic Review of Characteristics Associated with COVID-19 in Children with Typical Presentation and with Multisystem Inflammatory Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [citado 07/12/2021]; 18(16):8269. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8394392/>
10. Uriarte Méndez AE, González Vale N, Pérez Pintado E, Fernández González A, Capote Padrón JL, Herrera Romero L. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2022 [citado 01/12/2023]; 94 (Supl 1):e1825. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312022000500002&lng=en



- 11.** Valdés Martín S, Gómez Vasallo A, Báez Martínez JM. Temas de Pediatría [2. Ed.]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2011.
- 12.** Kliegman RM, St. Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM. Nelson. Tratado de pediatría [21. Ed.]. España: Elsevier, 2020.
- 13.** WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [citado 26/01/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- 14.** 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 (Basel) [Internet]. 2020 [citado 07/12/2021]; 7(7):69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401880/>
- 15.** Sood M, Sharma S, Sood I, Sharma K, Kaushik A. Emerging Evidence on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review with Meta-analysis. SN Compr Clin Med [Internet]. 2021 [citado 03/01/2022]; 3(1): 38–47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7788276/>
- 16.** Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. Paediatr Respir Rev [Internet]. 2020 [citado 26/01/2022]; 38:51–57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417920/>
- 17.** Zou H, Lu J, Liu J, Wong JH, Cheng S, Li Q, et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. Int J Infect Dis [Internet]. 2021 [citado 03/01/2022]; 102:319–326. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7666570/>
- 18.** Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. JAMA [Internet]. 2021 [citado



26/01/2022]; 325(11):1074-1087. Disponible en:

<https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091>

- 19.** Gorelik M. Learning about Kawasaki disease from COVID-19 and the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 07/12/2021]; 33(6):603–609. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8577300/>
- 20.** Keshavarz P, Yazdanpanah F, Azhdari S, Kavandi H, Nikeghbal P, Bazayr A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of 133 Children that presented with Kawasaki-like multisystem inflammatory síndrome. *J Med Virol* [Internet]. 2021 [citado 07/12/2021]; 93(9):5458–5473. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8242327/>
- 21.** Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 [citado 26/01/2022]; 49:148–152. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8185530/>
- 22.** Sánchez Oro R, Fatahi Bandpey ML, García Martínez E, Edo Prades MA, Alonso Muñoz EM. Revisión de los hallazgos clínicos y radiológicos del nuevo síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a la COVID-19. *Radiología* [Internet]. 2021 [citado 03/01/2022]; 63:334-344. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2021.03.001>
- 23.** Schulert GS, Blum SA, Cron RQ. Host genetics of pediatric SARS-CoV-2 COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 26/01/2022]; 33(6):549–555. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8571059/>
- 24.** Rowley A. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 [citado 26/01/2022]; 20(8):453–454. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296515/>
- 25.** Suksatan W, Chupradit S, Yumashev AV, Ravali S, Shalaby MN, Mustafa YF. Immunotherapy of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) following COVID-19 through mesenchymal stem cells. *Int*



Immunopharmacol [Internet]. 2021 [citado 05/01/2022]; 101:108217.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8487784/>

26. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2020 [citado 05/01/2022]; 117(41):25254–25262. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568239/>
27. Porritt RA, Paschold L, Noval Rivas M, et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. J Clin Investig [Internet]. 2021 [citado 05/01/2022]; 131:e146614. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8121516/>
28. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., Pou C., Amodio D., Rodriguez L. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. Cell [Internet]. 2020 [citado 26/01/2022]; 183(4):968–81.e7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7474869/>
29. Miller J., Cantor A., Zachariah P. Gastrointestinal symptoms as a major presentation component of a novel multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) that is related to COVID-19: a single center experience of 44 cases. Gastroenterology [Internet]. 2020 [citado 26/01/2022]; 159(4):1571–1574.e2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270806/>
30. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C, et al. Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series. Radiology [Internet]. 2020 [citado 26/01/2022]; 9:202288. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294821/>
31. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis—A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. Front Pediatr [Internet]. 2020 [citado 03/01/2022]; 8:626182. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7793714/>



DECLARACIÓN DE AUTORÍA

AAR: conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, validación, redacción del borrador original, revisión, edición.

DLL: metodología, redacción-borrador original y edición.

DDB: investigación, redacción-revisión y edición.

MARM: supervisión, validación y visualización de la versión final del artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

