Ateneo de residentes de Clínica Pediátrica HNRG

Sección a Cargo de ***Julia Dvorkin y María Victoria López (CODEI)***

Amparo Onaíndia[a] , Ernestina Russ[b], Luisa Aizaga[a], Mariel Reich[c], Valeria Barrera[d], Victoria Viggiano[d]

Nombre y Apellido: MV.
Edad: 10 años.
Procedencia: Hurlingham, Buenos Aires.
Motivo de consulta: Síndrome febril, dolor abdominal, rash y conjuntivitis.

Enfermedad actual

Paciente de sexo femenino de 10 años de edad, previamente sana, consultó a la guardia externa del hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) por síndrome febril de 6 días de evolución (3 registros por día, máximo 40°C). Refería haber presentado 48 h previas a la consulta, rash morbiliforme y conjuntivitis no purulenta bilateral. Se la valoró en mal estado general, hemodinámicamente inestable, con taquicardia, pulsos débiles y relleno capilar enlentecido. Se realizaron dos expansiones con solución fisiológica a 20 ml/kg con escasa respuesta, decidiéndose su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

EXAMEN FÍSICO AL INGRESO

Al ingreso la paciente se encontraba en mal estado general. Vigil, reactiva, conectada. Normohidratada. Afebril. Taquicárdica (frecuencia cardíaca de 120 lpm), sin soplos. Hipotensa (TA 60/30 mmHg) con pulsos débiles y relleno capilar enlentecido. Eupneica. Abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación profunda de forma generalizada. Rash morbiliforme eritematoso a predominio de tronco y raíz de miembros, no pruriginoso. Inyección conjuntival bilateral. Resto sin particularidades.

a. Residente de primer año de clínica pediátrica, HNRG.
b. Jefa de residentes de clínica pediátrica, HNRG.
c. Residente de segundo año de clínica pediátrica, HNRG
d. Residente de cuarto año de clínica pediátrica, HNRG.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Sin antecedentes patológicos de relevancia
- **Vacunas:** Completas para la edad
- **Escolaridad:** Cursando 4to grado de la escuela primaria con buen desempeño.

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Tía materna no conviviente con antecedente de infección por COVID-19 el mes previo a la consulta. La madre refirió que la paciente mantuvo contacto estrecho con la tía, por lo cual cumplió el aislamiento obligatorio, sin presentar síntomas.
- Sin otros antecedentes de relevancia.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

Ante una paciente con shock refractario a volumen, cuadro abdominal agudo y compromiso mucocutáneo se plantearon como diagnósticos diferenciales:

- Shock séptico
- Shock cardiogénico secundario a Síndrome Inflamatorio Multisistémico por COVID 19 (SIM-C.)
- Enfermedad de Kawasaki / Síndrome de Shock por Kawasaki.
- Síndrome shock tóxico estreptocócico o estafilocócico.
- Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH)/Síndrome de activación macrofágica. (SAM)

A su ingreso se solicitó laboratorio donde se constataron leucocitosis con neutrofilia, linfopenia, anemia y plaquetopenia, aumento de los reactantes de fase aguda e hipoalbuminemia, y elevación de marcadores de daño miocárdico (Tabla 1). Debido a la prevalencia de la etiología infecciosa como causante de shock en pediatría, junto con la necesidad de descartar esta causa en caso

de SIM-C, se realizaron hemocultivos pareados con resultado negativo. Considerando la situación epidemiológica actual, se solicitaron estudios para identificación de SARS CoV2, con resultado de PCR de secreciones nasofaríngeas negativa y estudio serológico IgG positiva e IgM negativa.

Jerarquizando este último resultado y con fuerte sospecha de SIM-C, se evaluó el compromiso miocárdico, constatándose taquicardia sinusal en el ECG y en el Ecocardiograma, septum hipoquinético, derrame pericárdico laminar anterior y posterior, función sistólica del ventrículo izquierdo en límite inferior de la normalidad. Fracción de acortamiento (FA) de 31% con hiperrefringencia a nivel del tronco de la arteria coronaria izquierda interpretado como signo indirecto de engrosamiento parietal coronario secundario a inflamación.

Se asumió por lo expuesto que la paciente presentaba características clínicas y de laboratorio compatibles con un síndrome inflamatorio, tales como las formas graves de presentación de la Enfermedad de Kawasaki, y entre las mismas el descrito Síndrome de Shock por Kawasaki.

Esta forma de presentación –generalmente hallada en niños mayores– se caracteriza por compromiso hemodinámico con hipotensión arterial, por lo que resulta necesario su asistencia en unidades de cuidados críticos. Los hallazgos de laboratorio y estudios complementarios evidenciaron signos de mayor inflamación, alteración de la función cardíaca sistólica y diastólica y dilatación de las arterias coronarias, así como falta de respuesta al pasaje de Inmunoglobulina humana, que los hallados en la enfermedad de Kawasaki típica. El SIM-C suele presentarse en población pediátrica de mayor edad, con inestabilidad hemodinámica, síntomas gastrointestinales severos y parámetros inflamatorios de considerable magnitud. Debido a los signos y síntomas de la paciente, estudios complementarios, la valoración cardiológica y en especial jerarquizando los antecedentes epidemiológicos, se asumió el cuadro como posible SIM-C.

Se indicó infusión de gammaglobulina a 2 gr/kg y pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día por 5 días, continuando luego con corticoides a altas dosis. Por presentar caída de la FA, asociado a hiperrefrigencia de las arterias coronarias y aumento de dímero D, se decidió con el servicio de Hematología iniciar anticoagulación con enoxaparina y antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico (AAS). La paciente permaneció con Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM) durante 48 horas y con requerimiento de inotrópicos (noradrenalina y milrinona) por 6 días totales como tratamiento de shock cardiogénico, evolucionando favorablemente.

Al décimo día de internación se constató aumento de ferritina a 2.158 ng/mL y en el ecocardiograma persistencia de la hiper-refringencia en arterias coronarias y derrame pericárdico, sin mejoría respecto al previo. Por regular respuesta al tratamiento de primera línea, se procedió a escalar el tratamiento e incorporar infusión de Tocilizumab a 10 mg/kg, continuando con corticoides a altas dosis (meprednisona 2 mg/kg/día).

Posterior al pasaje de Tocilizumab, la paciente permaneció estable, continuando su internación en sala de clínica pediátrica donde presentó mejoría de los parámetros inflamatorios (hemograma

Tabla 1. Resultados de laboratorio al ingreso

	Resultado	**Valor Normal**
Recuento Glóbulos Blancos	17 800/mm^3	4 500 - 13 500/mm^3
Hemoglobina	9,9 gr/dl	11,5 - 15,5 gr/dl
Recuento de plaquetas	138 000/mm^3	150 000 - 450 000 /mm^3
Albúmina	2,8 gr/dl	3,8 - 5,4 gr/dl
Proteína C reactiva	195 mg/dL	<5 mg/dL
Procalcitonina	10 ng/mL	≤ 0.20 ng/mL
Ferritina	558 ng/mL	4.63 - 204 ng/mL
Dímero D	2.8 ug/mL	0 - 0,5 ug/mL
Troponina I Ultrasensible	141 ng/L	4,9 -19 ng/L
ProBNP	23 140 pg/mL	≤ 300 pg/mL

con glóbulos blancos 9600 /mm^3, hemoglobina 9,9 gr/dl, plaquetas 634 000 mm^3, ferritina 325 ng/ml, ESD 3 mm/h, dímero D 0.35 ug/mL, procalcitonina <0.05 ng/ml, proteína C Reactiva <0.6 mg/l, troponina I ultrasensible 7.3 ng/l), franca mejoría en ecocardiograma (FA 42%,) presentando únicamente taquicardia sinusal persistente (frecuencias cardíacas de 120-140 lpm). Por lo tanto se decidió suspender anticoagulación, continuar con antiagregación plaquetaria, realizar descenso de corticoides e indicar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueantes.

Se otorgó el egreso hospitalario luego de 24 días de internación para seguimiento ambulatorio con controles semanales por los servicios tratantes y continuar el tratamiento con meprednisona 1,2 mg/kg/día, atenolol 1 mg/kg/día, enalapril 0,1 mg/kg/día y AAS 5 mg/kg/día.

DISCUSIÓN

En los inicios de la pandemia por COVID-19 se ha reportado que la infección aguda en la población pediátrica suele presentarse con síntomas leves y baja morbimortalidad (0.09%).[1]

Sin embargo, a partir de mayo de 2020, en Europa y Estados Unidos se ha descrito una nueva afectación caracterizada por un síndrome de hiperinflamación asociado temporalmente con la infección por SARS CoV-2, el cual evidencia hallazgos clínicos que se superponen con las formas de presentación de la Enfermedad de Kawasaki. El Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños fue oficialmente anunciado por el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América el 14 de mayo del 2020.[2] *(Tabla 2)*

El 6 de junio de 2020 el Ministerio de Salud de la Nación Argentina incluye el Síndrome de Inflamación Multisistémico en pediatría, dentro de los diagnósticos de sospecha de infección por SARS CoV-2 en niños y adolescentes.[3] *(Tabla 3)*

Esta nueva entidad se observa predominantemente en niños mayores y adolescentes con una edad media de presentación de 11 años, sin diferencia significativa de incidencia en el sexo. La mayoría de los casos ocurren en pacientes previamente sanos que cursaron la enfermedad por COVID-19 de manera leve o asintomática, presentando entre las 4-6 semanas posteriores manifestaciones de hiperinflamación tanto clínicas como en parámetros de laboratorio. La mayoría de estos pacientes presenta serología positiva para SARS CoV2, con PCR negativa al inicio de los síntomas.[2,3]

Aún no está del todo dilucidada su fisiopatología, aunque se cree que podría presentarse en pacientes con una determinada susceptibilidad genética en quienes se produce una disregulación tanto en la inmunidad innata como adquirida. Esto daría lugar a una cascada de acontecimientos inflamatorios que culminan en una respuesta inflamatoria multisistémica post- infecciosa.[4] En las

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (SIM-C), según CDC.

Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (SIM-C) CDC
Pacientes menores de 21 años con fiebre, laboratorio con evidencia de inflamación y evidencia clínica de enfermedad severa que requieran hospitalización, con compromiso multisistémico (más de 2 órganos) que incluya afectación cardíaca, renal, respiratoria, hematológica, gastrointestinal, dermatológica o neurológica.
Ningún diagnóstico alternativo.
Infección en curso o reciente por SARS-CoV-2 diagnosticada por RT-PCR, serología o test de antígenos o exposición a COVID en las 4 semanas previas al inicio de los síntomas.
Aclaración - Fiebre mayor o igual a 38°C por más de 24 horas o reporte subjetivo de fiebre durante 24 h. - Laboratorio inflamatorio tal como: elevación de proteína C reactiva, eritrosedimentación, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, lactato deshidrogenasa, interleukina 6, neutrofilia, linfopenia e hipoalbuminemia.

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. 14 de mayo 2020.

formas de presentación más severas, se ha reportado un índice de mortalidad cercano al 1,7%, comparable al observado en la población adulta con infección aguda severa.[5]

La paciente en cuestión presentó las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas en la bibliografía: fiebre (100%), dolor abdominal y diarrea (73%), vómitos (68%), rash (56%) y conjuntivitis (51%).[5,6]

Los síntomas gastrointestinales ocurren al inicio de la enfermedad, caracterizados por dolor abdominal agudo que puede localizarse en fosa ilíaca derecha, vómitos y diarrea, por lo que debe considerarse como diagnóstico diferencial ante cuadros compatibles con apendicitis.[7]

La afectación mucocutánea abarca distintas manifestaciones, desde rash maculopapular, eritema palmar, exantema polimorfo, y conjuntivitis no purulenta, similares a la Enfermedad de Kawasaki.[5]

Respecto al compromiso cardiovascular, en las formas severas se ha descrito la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (35-100% de los casos), así como disfunción del ventrículo derecho, insuficiencia mitral, y derrame pericárdico. En cuanto a la presencia de dilatación o aneurismas de las arterias coronarias, se ha observado en el 6-24% de los casos.[8]

Los hallazgos más frecuentes en el laboratorio son leucocitosis, neutrofilia con formas inmaduras, linfopenia, recuento de glóbulos rojos normal o disminuido y recuento de plaquetas aumentado o disminuido,[5] así como aumento de parámetros inflamatorios, con valores medios reportados de proteína C reactiva de 160 mg/L, ferritina de 977 ng/mL y procalcitonina de 30.5 ng/mL.[6.]

Al compararlo con laboratorios de pacientes con Enfermedad de Kawasaki y Síndrome de Shock por Kawasaki (caracterizado por requerimiento de expansión de volumen, infusión de agentes vasoactivos o la transferencia a un entorno de cuidados intensivos: hipotensión sistólica por edad o signos de mala perfusión independientemente de la presión arterial medida), en el Síndrome inflamatorio multisistémico post COVID los pacientes presentan un incremento mayor tanto del recuento de glóbulos blancos, como neutrofilia, PCR más elevada, linfopenia y anemia más marcadas, menor recuento de plaquetas y niveles más elevados de troponina y fibrinógeno.[7,9,10] En el caso de la paciente, se constató fiebre y los cinco criterios clínicos propuestos por el Ministerio de Salud de la Nación, además de marcadores de inflamación elevados.

Con respecto al abordaje de esta patología, debe garantizarse el monitoreo clínico estricto, y estudios complementarios con el fin de evaluar el compromiso multiorgánico y administrarse las medidas de sostén según necesidad (soporte ventilatorio, fluidos, drogas vasoactivas).[3,6]

El tratamiento inmunomodulador de primera

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Síndrome Inflamatorio Multisistémico post COVID-19 en pediatría, según MSAL

Síndrome inflamatorio multisistémico post COVID en pediatría MSAL
Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre mayor a 3 días y 2 de los siguientes:
1. Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies)
2. Hipotensión o shock
3. Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluídos los hallazgos ecográficos o elevación de Troponina/ NT-ProBNP)
4. Evidencia de coagulopatía (elevación de PT, PTT, Dímero D)
5. Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)
Y Marcadores elevados de inflamación como eritrosedimentación, proteína C reactiva o procalcitonina
Y Ninguna otra causa evidente de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócicos o estreptocócicos)

Fuente: Ministerio de Salud de la Nación. Manejo inicial de síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes relacionados temporalmente al COVID-19 (SIM-C) Ministerio de Salud Argentina, 31 de agosto 2020.

línea es la infusión de inmunoglobulina humana endovenosa 2 gr/kg/dosis (puede considerarse su infusión fraccionada en 2 dosis de 1 gr/kg en caso de sobrecarga de volumen) acompañado o no de corticoides, dependiendo de la severidad del cuadro. El mismo no debe demorarse en caso de sospecha frente a pacientes con formas de presentación moderada-severa.[11] Como en el caso presentado, ante factores de riesgo de progresión a enfermedad severa (pacientes con disfunción miocárdica, shock o requerimiento de inotrópicos, parámetros inflamatorios elevados) se considera además realizar pulsos de metilprednisolona 10-30 mg/kg/día por 1 a 3 días.[6,11]

El empeoramiento de los parámetros de laboratorio y la persistencia de hallazgos en el ecocardiograma pueden ser interpretados como falta de respuesta al tratamiento de primera línea, como en el caso de la paciente presentada, por lo que se debe considerar junto con especialistas el uso de terapias biológicas con fármacos como Tocilizumab (anti IL-6) o Anakinra (anti IL-1), descartadas previamente otras infecciones concomitantes y realizando un estricto monitoreo de la función hepática.[11]

Dentro de las complicaciones se debe considerar el riesgo de fenómenos trombóticos ocasionado por el aumento significativo del dímero D y el fibrinógeno (estado de hipercoagulabilidad), inflamación endotelial, estasis por inmovilización, y disfunción ventricular.[8]

En el caso presentado, ante los hallazgos cardiovasculares y los parámetros inflamatorios se inició tratamiento anticoagulante y luego antiagregante, considerando las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología. Las mismas consisten en iniciar ácido acetilsalicílico (3-5mg/kg/día) en aquellos pacientes con SIM-C y trombocitosis mayor a 450 000/mm^3 hasta normalización del recuento plaquetario y del diámetro de las arterias coronarias, durante al menos 4 semanas desde el diagnóstico, y tratamiento anticoagulante con enoxaparina en caso de dilataciones de arterias coronarias con un z-score >10 para su superficie corporal, trombosis documentada o fracción de eyección menor al 35%.[11]

En cuanto al seguimiento, inicialmente se propone realizar estudios complementarios periódicos hasta documentar la normalización de los marcadores inflamatorios y la resolución de las anomalías hematológicas. En base a estos resultados se orientará el descenso de corticoides considerando una disminución del 25% de la dosis semanal (estrategia realizada con la paciente). Si bien en la mayoría de los casos, las manifestaciones cardíacas evolucionan favorablemente o se resuelven durante la internación, algunos pacientes presentan afectación residual, como en el caso de la paciente en cuestión, que persistió con taquicardia sinusal sin otra sintomatología acompañante. El seguimiento ambulatorio requiere evaluación clínica y cardiológica además de estudios complementarios como ecocardiograma y electrocardiograma periódicos. En pacientes con antecedentes de disfunción ventricular, la resonancia magnética cardíaca (MRI) se puede indicar a los 2 a 6 meses posteriores del diagnóstico inicial para evaluar la función ventricular, edema, fibrosis difusa y cicatriz.[8] Si bien el riesgo protrombótico es mayor en la fase aguda, la duración óptima de la antiagregación plaquetaria y la anticoagulación no se encuentra normatizada; por lo que se debe consensuar con especialistas, considerando la evolución del paciente.[11]

Debido a las limitaciones de conocimiento respecto a la evolución de esta enfermedad, se sugiere garantizar un adecuado seguimiento multidisciplinario a mediano y largo plazo de estos pacientes.[8]

CONCLUSIÓN

Si bien la infección aguda por COVID-19 en la población pediátrica constituye una entidad de curso leve con baja mortalidad, el SIM-C representa una complicación grave, con índices de mortalidad comparables a la observada en la población adulta con infección aguda severa. La mayoría de los pacientes pediátricos afectados por este síndrome de hiperinflamación, presentarán respuesta favorable al tratamiento con gammaglobulina y corticoides. Sin embargo, constituye un desafío para la comunidad científica la identificación oportuna de esta afección así como la elaboración de estrategias adecuadas para el seguimiento a largo plazo de las posibles secuelas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr 2020; 109 (6):1088-95.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. 14 de mayo 2020.
Disponible en: https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/

3. Ministerio de Salud de la Nación. Manejo inicial de síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes relacionados temporalmente al COVID-19 (SIM-C). Ministerio de Salud Argentina, 31 de agosto 2020.
Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/covid19-manejo-inicial-del-sindrome-inflamatorio-multisistemico-en-ninios-y-adolescentes-relacionados-temporalmente-al-cvod19-sim-c.pdf
4. Belot A, Antona D, Renolleau S, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study. Euro Surveill. 2020.
Disponible en: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010
5. Ahmed M, Advanib S, Moreiraa A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. EClinicalMedicine 2020.
Disponible en: http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527
6. Kohn-Loncarica G, Fustiñana A, Díaz-Rubio F, et al. Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes. Arch Argent Pediatr 2020; 118(6):514-526.
7. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. JAMA 2020; published online June 8.
Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369
8. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Eur J Pediatr 2020.
Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6
9. Kanegaye J, Wilder M, Molkara D et al. Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome Pediatrics 2009; 123(5): e783-e789. doi:10.1542/peds.2008-1871.
10. Gámez-González L, Murata C, Muñóz-Ramírez M, et al. Clinical manifestations associated with Kawasaki disease shock syndrome in Mexican children. Eur J Pediatr 2013;172:337-342. doi:10.1007/s00431-012-1879-1
11. Henderson L, Canna S, Friedman K, 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 1. Arthritis Rheumatol 2020.
Disponible en: https://doi.org/10.1002/art.41454