

Síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a COVID-19 en población pediátrica

Multisystem inflammatory syndrome associated to COVID-19 in pediatric population

Mariana Zamora-Ángeles¹, Victoria Zamora-Ángeles¹, Mariana Rodríguez-Flores¹, Emilio Alatorre-Sneider¹ y Juan Carlos Núñez-Enríquez^{2*}

Resumen

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 parece tener una menor agresividad sobre la población pediátrica en comparación con la adulta. Sin embargo, más recientemente, al incrementar el número de pacientes pediátricos diagnosticados se ha podido observar el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica potencialmente asociado a COVID-19 en niños. Nuestro objetivo fue recuperar y sintetizar los reportes que han descrito el síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica potencialmente asociado a COVID-19 en niños. Se realizó un estudio de revisión de tipo narrativo de la literatura científica publicada en PubMed desde el 1 de enero 2020 al 30 de junio 2020. Los términos de búsqueda fueron síndrome inflamatorio multisistémico, Kawasaki, niños, COVID-19. El nuevo síndrome se ha asociado con una mayor dificultad para tratar a los niños con COVID-19 y se han observado algunas muertes secundarias a ello. Pero por el otro lado, la inmunidad innata pediátrica, dada por IgM, y la rápida respuesta para generar células de memoria dependientes y no dependientes del centro germinal se hipotetiza por algunos autores que podría explicar en gran parte el comportamiento y la incidencia de la nueva infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: Sistema Inmunológico; Infecciones por Coronavirus; Niño; Síndrome Multisistémico Inflamatorio Pediátrico; SARS-CoV-2

Abstract

The new SARS-CoV-2 coronavirus appears to be less aggressive in the pediatric population in comparison to the adult population. Yet, most recently, as the number of diagnosed pediatric patients with COVID-19 has increased, clinicians have observed the development of a multisystemic inflammatory response syndrome that is potentially associated with COVID-19 in the pediatric population. Our objective was to retrieve and synthesize the reports that have described the multisystemic inflammatory response syndrome potentially associated with COVID-19 in the pediatric population. We conducted a narrative review of scientific literature reported in PubMed from January 1st to June 30th, 2020, with the terms multisystem inflammatory syndrome, Kawasaki, children, COVID-19. This new syndrome has been associated with greater difficulty in treating children with COVID-19 and some deaths have been observed as a result. On the other hand, innate pediatric immunity, primarily driven by IgM, and the rapid immune response to generate germ-center dependent and non-dependent memory B cells as it has been hypothesized for other authors could largely explain the behavior and incidence of the new SARS-CoV-2 infection in the pediatric population.

Keywords: Immune System; Coronavirus Infections; Child; Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome; SARS-CoV-2

¹Universidad Anáhuac México, Campus Norte, Facultad de Medicina, Programa Investiga; ²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*Juan Carlos Núñez Enríquez
E-mail: jcarlos_nu@hotmail.com

Fecha de recepción: 14/05/2020

Fecha de aceptación: 03/07/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000133

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2: S224-228
<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hasta el momento se conoce que la incidencia y gravedad de la enfermedad COVID-19, causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, tiene un comportamiento diferente en la población pediátrica en comparación con los adultos, siendo menor la incidencia y menor la gravedad en niños que en adultos. Esto se ha relacionado directamente con las características propias del sistema inmunológico de los niños.¹ En un estudio publicado muy recientemente se reportó que de un total de 72 314 enfermos con COVID-19 menos del 1% eran pacientes menores de 10 años de edad.² En dicho estudio se describieron las manifestaciones clínicas y la evolución de estos pacientes, las cuales contrastan en frecuencia y presentación con las que habían sido reportadas en población adulta.² Lo anterior fue apoyado por otro estudio en el que se refiere que los niños presentan síntomas de leve a moderada intensidad, siendo muy pocos los casos severos.³

En uno de los estudios más grandes llevados a cabo en niños con sede en el *Wuhan Children's Hospital*, el hospital más grande de referencia para la atención de pacientes pediátricos con COVID-19, de 171 pacientes pediátricos confirmados con la infección por SARS-CoV-2, la mayoría correspondían al sexo masculino ($n = 104$, 60.8%) siendo la fiebre el signo más frecuente en el 41.5% de ellos, así como tos y eritema faríngeo. Asimismo, se refirió que en algunos pacientes asintomáticos se observaron signos radiológicos compatibles con neumonía y un total de tres pacientes requirieron de ventilación mecánica asistida en la unidad de cuidados intensivos.²

Más recientemente, al incrementar el número de pacientes pediátricos diagnosticados, se ha podido observar el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica potencialmente asociado a COVID-19 en población pediátrica.^{4,5}

Nuestro objetivo fue recuperar y sintetizar los reportes que han descrito el síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica potencialmente asociado a COVID-19 en niños.

Material y métodos

Se realizó un estudio de revisión de tipo narrativo de la literatura científica publicada en PubMed desde el 1 de enero 2020 al 30 de junio 2020. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: *síndrome inflamatorio multisistémico, Kawasaki, niños, COVID-19*. No se aplicó ningún otro criterio de búsqueda. Los artículos resultantes fueron 40, de los cuales solo se describía el síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica,

el cual era de nuestro interés, en un total de 17 estudios, los cuales fueron incluidos en la presente revisión.

Síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a COVID-19

A principios de mayo 2020, en un reporte del Departamento de Salud de Nueva York, en Estados Unidos, se mencionó que 64 casos pediátricos con COVID-19 presentaban signos y síntomas de un nuevo síndrome inflamatorio multisistémico potencialmente asociado con la infección por SARS-CoV-2.⁶ A este respecto, se refirió que tal respuesta inflamatoria sistémica se compone de datos clínicos como fiebre persistente, linfopenia, manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki,⁷ síndrome de choque tóxico, erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos o diarrea, desorientación y miocarditis.^{8,9} Estas manifestaciones pueden ser aisladas o multiorgánicas, por lo que es suma importancia clínica tener en mente el diagnóstico de esta entidad, así como confirmar preferentemente la infección por SARS-CoV-2 mediante pruebas serológicas para identificar anticuerpos contra el virus (aún no disponibles en México), teniendo en cuenta que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede ser positiva o no, y descartar la infección por otros microorganismos como bacterias y otros tipos de virus.^{10,11,12,13,14}

En cuanto a la aparición del nuevo síndrome, este puede hacerse presente en cualquier momento de la infección COVID-19, pero los reportes mencionan que su aparición ocurre de 1 a 6 semanas después de esta, con un periodo grave agudo del día cinco al décimo. Como ya se mencionó, comparte características nosológicas con la enfermedad por Kawasaki: presencia de aneurismas arteriales y manifestaciones extracardíacas, acompañadas de algunos o la mayoría de los signos y síntomas siguientes: edema de manos y pies, cambios en mucosas, lengua en fresa, conjuntivitis no exudativa, *rash* y linfadenopatía unilateral, y puede además presentarse evidencia de falla multiorgánica, incluido compromiso neurológico, hiperferritinemia y choque cardiogénico o vasogénico.¹⁵

Algunos pacientes que presentaron este síndrome también desarrollaron un estado de choque a expensas de alteraciones cardíacas e hipotensión.^{16,17} Entre los casos destaca un paciente de ocho años previamente sano que inició a finales de abril del presente año con un cuadro de diarrea y fiebre, sin signos de

dificultad respiratoria. La madre del niño reportó que a los pocos días lo encontró con “manos y cabeza retorcidas”, con cianosis y alteraciones en la respuesta verbal y motora, por lo que fue llevado al hospital. Durante su estancia, el paciente requirió de ventilación mecánica por datos de insuficiencia cardiaca y paro cardiorrespiratorio del cual se pudo reanimar satisfactoriamente y posterior a ello evolucionó favorablemente, por lo que se le dio de alta al tercer día.⁴

A partir de los hallazgos recientes y antes mencionados, el *Royal College of Paediatrics* definió los criterios para identificar el síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a SARS-CoV-2 en población pediátrica: a) presencia de fiebre, b) linfopenia, c) datos de falla multiorgánica, d) presentar criterios de la enfermedad de Kawasaki e) exclusión de cualquier otra causa bacteriana o viral. Los pacientes, como comentamos anteriormente, pueden ser o no positivos a la prueba para SARS-CoV-2 mediante PCR.¹⁸

Asimismo, se han enunciado recomendaciones para dar el seguimiento a aquellos pacientes que desarrollaron el síndrome antes referido. Entre ellas se encuentra realizar la medición de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, el conteo de leucocitos en sangre periférica, niveles de dímero D, enzimas hepáticas, ferritina y fibrinógeno. Asimismo, se refiere que es importante realizar un ecocardiograma para la valoración de la función cardiaca, tomando en cuenta los reportes que se han hecho acerca del desarrollo de miocarditis e insuficiencia cardiaca, principalmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.^{19,20,21,22}

La comprensión del funcionamiento del sistema inmune de pacientes pediátricos es clave para entender el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2 en ellos.²³ La inmunidad innata juega un papel crucial en la protección contra agentes infecciosos en pacientes pediátricos.^{3,22} Sin embargo, también contribuye la inmunidad adquirida mediada por los anticuerpos los cuales desde la vida intrauterina (paso transplacentario de IgG) y durante los primeros años de vida son proporcionados por la madre (IgA a través del calostro).^{4,24}

Los linfocitos B y T juegan un papel importante en el combate a la infección por el virus SARS-CoV-2.⁵

En particular, la descripción de la respuesta inmune innata y el papel que juegan las células B de memoria son parte de una hipótesis enunciada por Carsetti *et al.*, en la que la respuesta provocada por los

linfocitos B es una respuesta lenta que se lleva a cabo en los primeros 14 días tras la infección y la cual es dependiente de la presencia de un antígeno para la formación de anticuerpos.³ A partir de entonces, se genera memoria inmunológica a través de linfocitos B CD27, los cuales generarán células plasmáticas presentadoras de antígeno. Los anticuerpos de alta afinidad se expresan mediante células B de memoria (CBM). No obstante, los anticuerpos naturales, como la IgM, combaten la infección sin necesidad de una sensibilización previa, lo que es muy importante en la etapa inicial de la infección, ya que estos se encargan de contenerla hasta que se generan las CBM. La capacidad de generar CBM es más alta en niños, así como la capacidad de producir anticuerpos naturales rápidamente, a diferencia de lo que ocurre en los adultos y esto podría estar favoreciendo una respuesta inmunológica más efectiva contra la infección en los pacientes pediátricos.³

Los dos tipos principales de CBM son el *CD27 dull* y *CD27 bright*. Con relación a *CD27 bright*, se encarga de la producción de plasmoblastos y aumenta el nivel de producción de anticuerpos, mientras que *CD27 dull* se encarga de reconstituir las CBM. Al tener una mayor producción de CD27 los pacientes pediátricos tienen una respuesta más rápida y con mayor afinidad a los agentes infecciosos, sobre todo virales. Es posible que por esta y otras particularidades del sistema inmune, hasta ahora desconocidas, los pacientes pediátricos sean menos susceptibles y presenten una menor severidad de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 en comparación con los adultos. Adicionalmente, se reconoce que la inmunidad innata del niño está preparada para reaccionar contra cualquier agente extraño y nuevo, mientras que en la edad adulta tal función está disminuida o es ineficiente. No obstante, no existe evidencia de un grado menor de expresión en niños del receptor del virus conocido como ACE2.^{24,25,26,27}

Conclusión

En la literatura revisada existen más coincidencias y hallazgos consistentes que contradicciones acerca de qué tanto las comorbilidades que comprometen el correcto y esperado funcionamiento del sistema inmunológico en un paciente pediátrico (como el desarrollo del nuevo síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica potencialmente asociado a COVID-19) se han relacionado con una mayor dificultad para tratar a los niños con esta enfermedad en otras poblaciones. Por

lo tanto, es imprescindible que se tengan en mente todas las posibilidades de manifestaciones clínicas que los niños con infección por SARS-CoV-2 pueden presentar, en particular, porque podrían estarse confundiendo con cuadros clínicos de otras patologías como la enfermedad de Kawasaki, lo cual podría poner en riesgo la vida de un paciente en edad pediátrica con infección por SARS-CoV-2.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020 May 11. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
2. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu, J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
3. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Piano Mortari E, Zumla A, Ippolito G, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *The Lancet Child Adolesc Health* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30135-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30135-8).
4. Lindsey B, Kampmann B, Jones C. Maternal immunization as a strategy to decrease susceptibility to infection in newborn infants. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(3):248-53. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283607a58.
5. Lam JH, Smith FL, Baumgarth N. B Cell Activation and Response Regulation During Viral Infections. *Viral Immunol.* 2020 Apr 23. doi: 10.1089/vim.2019.020
6. New York State Department of Health. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with coronavirus disease (COVID-19) New York State Department of Health [consultado el 13 de mayo de 2020]; 6 de mayo de 2020. Disponible en: http://dmna.ny.gov/covid19/docs/all/DOH_COVID19_PediatricInflammatorySyndrome_050620.pdf
7. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020;369:m2094. doi:10.1136/bmj.m2094
8. Moreira A. Kawasaki disease linked to COVID-19 in children [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Nat Rev Immunol.* 2020;1. doi:10.1038/s41577-020-0350-1
9. Alizargar J. The novel coronavirus (COVID-19) and the risk of Kawasaki disease in children [published online ahead of print, 2020 May 23]. *J Formos Med Assoc.* 2020;S0929-6646(20)30220-5. doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.030
10. Russo M. NY Children Sick With Rare COVID-Related Illness, State Finds; Here Are the Warning Signs. NBC New York [Internet] 05 14 2020 [consultado el 13 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.nbcnewyork.com/news/local/15-nyc-children-sickened-with-rare-covid-related-illness-here-are-the-warning-signs/2404162>
11. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. May 2020 Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) United Kingdom.
12. Kanthimathinathan HK, Dhesi A, Hartshorn S, Ali SH, Kirk J, Nagakumar P, et al. COVID-19: A UK Children's Hospital Experience. *Hosp Pediatr.* 2020;hpeds. 2020-000208. doi: 10.1542/hpeds.2020-000208
13. Khan EA. COVID-19 in children: Epidemiology, presentation, diagnosis and management. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(Suppl 3)(5):S108-S112. doi: 10.5455/JPMA.25
14. Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleve Clin J Med.* 2020;10.3949/ccjm.87a.ccc039. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc039
15. Teresa RH, Michelle DP, Mark DH. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2020;101232:1-24.
16. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr.* 2020;S0929-693X(20)30117-2. doi:10.1016/j.arcped.2020.05.010
17. 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;10(1):69. Published 2020 Jun 1. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8

18. Fliesler N. COVID-19 and a serious inflammatory syndrome in children: Unpacking recent warnings. *Clinical Care, Specialty Care*. Boston Children Hospital. Disponible en: <https://discoveries.childrenshospital.org/covid-19-inflammatory-syndrome-children>
19. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C, et al. Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series. *Radiology*. 2020;202288. doi: 10.1148/radiol.2020202288
20. Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. *Pharmacol Res*. 2020;159:104951. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104951
21. Calabri GB, Formigari R. Covid-19 and Kawasaki Disease: A Glimpse at the Past for a Predictable Future. *Pediatr Cardiol*. 2020;1. doi:10.1007/s00246-020-02385-0
22. Rauf A, Vijayan A, John ST, Krishnan R, Latheef A. Multisystem Inflammatory Syndrome with Features of Atypical Kawasaki Disease during COVID-19 Pandemic. *Indian J Pediatr*. 2020;10.1007/s12098-020-03357-1. doi: 10.1007/s12098-020-03357-1
23. Ronconi G, Teté G, Kritas SK, Gallenga CE, Caraffa A, Ross R, et al. SARS-CoV-2, which induces COVID-19, causes kawasaki-like disease in children: role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(3):10.23812
24. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, Wensveen TT, Polić B. Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition. *Semin Immunol*. 2015 Sep;27(5):322-33. doi: 10.1016/j.smim.2015.10.006.
25. Peron JPS, Nakaya H. Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE). *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1912. doi: 10.6061/clinics/2020/e1912
26. Ebmeier S, Cunnington AJ. Correspondence regarding recently published editorial: 'Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma'. *Eur Respir J*. 2020;2001601. doi: 10.1183/13993003.01601-2020
27. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020;10.1111/all.14429. doi:10.1111/all.14429

Cómo citar este artículo:

Zamora-Ángeles M, Zamora-Ángeles V, Rodríguez-Flores M, Alatorre-Sneider E, Núñez-Enríquez JC. Síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a COVID-19 en población pediátrica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58 Supl 2:S224-228.