Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina

Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Revisión sistemática sobre severidad del síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes relacionado a covid-19

Systematic review on severity of multisystemic inflammatory syndrome in children and adolescents related to covid-19

Alumno:

Luisa Quintino Soares Veloso
Luisa.QuintinoSoaresVeloso@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Gerardo Érico Laube
gerardolaube@gmail.com
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Revisión sistemática sobre síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes asociado a covid-19
Systematic review on multisystemic inflammatory syndrome in children and adolescents temporarily associated with covid-19

Autores: *Quintino L, Laube G.*

Resumen

Introducción: *En medio del pico de infecciones por Sars-Cov-2, a mediados de abril y mayo del año 2020, muchos estudios comenzaron a describir un síndrome inflamatorio sistémico asociado al COVID-19 en pacientes pediátricos. Se han informado niños y adolescentes que requirieron ingreso en unidades de cuidados intensivos por esta afección y que presentaron características similares a las de la enfermedad de Kawasaki o al síndrome de Shock tóxico. Esto fue denominado como MIS-C por sus siglas en inglés.* ***Material y métodos:*** *El presente estudio es una revisión sistemática, analítica y retrospectiva, en la cual se intentó exponer las relaciones entre COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico en niños. Para ello se realizó una búsqueda específica y se seleccionaron artículos relevantes que hayan cumplido con los criterios de selección.* ***Resultados:*** *910 pacientes pediátricos presentaron síndrome inflamatorio multisistémico o enfermedad de Kawasaki o shock tóxico, asociado a COVID-19. El 71% (573/804) de los pacientes requirieron internación para cuidados intensivos. Un 2,7% (22/804) de pacientes falleció.* ***Conclusión:*** *La asociación de COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico en pacientes pediátricos es una nueva entidad que puede evolucionar de forma muy severa. En mediana más de la mitad de los pacientes requirieron internación en unidad de terapia intensiva pediátrica.*

Palabras Clave: *Sars-Cov-2 ; Covid-19 ; Síndrome de ganglio linfático mucocutáneo ; Síndrome inflamatorio multisistémico ; Infección/Epidemiología Coronavirus*

Abstract

Background: *During the peak of Sars-Cov-2 infections, in mid-April and May 2020, many studies began to describe a systemic inflammatory syndrome associated with COVID-19 in pediatric patients. Children and adolescents who required admission to intensive care units for this condition and who presented characteristics like those of Kawasaki disease or Toxic Shock syndrome have been reported. This was called MIS-C for its acronym in English.* ***Material and methods:*** *The present study is a systematic, analytical, and retrospective review, in which an attempt was made to expose the relationships between COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. For this, a specific search was carried out and relevant articles that had fulfilled the selection criteria were selected.* ***Results:*** *910 pediatric patients presented multisystemic inflammatory syndrome or Kawasaki disease or toxic shock, associated with COVID-19. 71% (573/804) of the patients required hospitalization for intensive care. 2.7% (22/804) of patients died.* ***Conclusion:*** *The association of COVID-19 and multisystemic inflammatory syndrome in pediatric patients is a new entity that can evolve very severely. In median, more than half of the patients required hospitalization in a pediatric intensive care unit.*

Keywords: *Sars-Cov-2 ; Covid-19 ; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome ; systemic inflammatory response syndrome ; Coronavirus Infections/epidemiology*

INTRODUCCIÓN

En medio del pico de infecciones por Sars-Cov-2, a mediados de abril y mayo del año 2020, muchos estudios comenzaron a describir un síndrome inflamatorio sistémico asociado al COVID-19 en pacientes pediátricos [1]. Se han informado niños y adolescentes que requirieron ingreso en unidades de cuidados intensivos con afección inflamatoria multisistémica y que presentaron características similares a las de la enfermedad de Kawasaki o al síndrome de Shock tóxico [2]. A partir de las evidencias disponibles, la Organización Mundial de la Salud ha brindado la definición de esta afección inflamatoria denominando síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes relacionado con la COVID-19 (MIS-C por sus siglas en inglés) [3].

Los casos de MIS-C (Multisystem inflammatory syndrome in children) se presentaron con signos y síntomas similares a los de la enfermedad de Kawasaki, como por ejemplo inyección conjuntival bilateral no purulenta, alteraciones en los labios como los labios agrietados, eritema y edema de la mucosa orofaríngea conocida como lengua en frambuesa que también es eritematosa con papilas prominentes, Rush polimórfico cutáneo con edema y eritema de las palmas y plantas y linfonodomegalías. Después, junto a las manifestaciones de infección y síntomas relacionados a la enfermedad de Kawasaki, el paciente evoluciona a un cuadro de síndrome de choque tóxico atípico, disfunción multiorgánica y además de eso, el laboratorio presenta una elevación importante de los marcadores de inflamación: neutrofilia con linfopenia, proteína C reactiva significativamente aumentada, dímero D, niveles de IL-6 y ferritina arriba de lo normal e hipoalbuminemia [4].

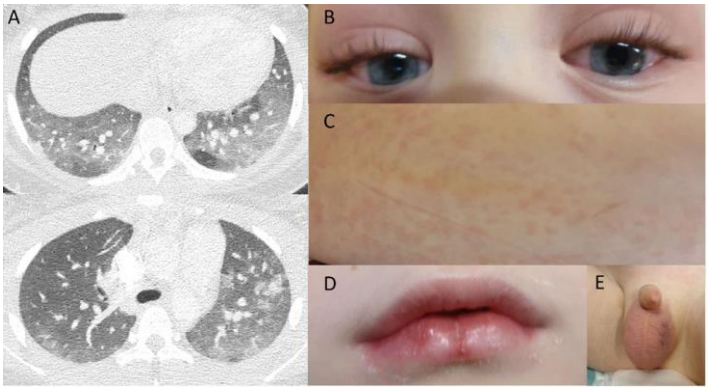


Ilustración 1. Extraída de la referencia número 6: Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:999–1006. Donde se observa: A) TC de tórax (ventana pulmonar) de una niña de 12 años con enfermedad de Kawasaki y SARS-CoV- 2 infección que muestra vidrio esmerilado difuso periférico y opacidades en ambos pulmones. (B-E) Lesiones mucocutáneas en un niño de 4,5 años con Enfermedad de Kawasaki y SARS-CoV- 2. (B) infección: no purulenta conjuntivitis, (C) erupción maculopapular, (D) labios secos y agrietados y (E) orquitis.

La Organización Mundial de la Salud ha brindado la definición de caso de esta entidad denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes que

coincide cronológicamente con la COVID-19 (MIS-C), [1],

- *Definición de caso preliminar Niños y adolescentes de 0-19 años con fiebre cuantificada por personal sanitario o por un familiar por ≥ 3 días*
- *Y al menos dos de los signos siguientes:*

a) Exantema, conjuntivitis bilateral no purulenta o inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)

b) Hipotensión arterial o estado de choque

c) Manifestaciones de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (datos ecocardiográficos o elevación de troponina o NT-proBNP)

d) Signos de coagulopatía (TP o TPT anormales, dímero d elevado) e) Problemas digestivos agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)

Y

Elevación de marcadores de la inflamación tales como la VES, la proteína C reactiva o la procalcitonina

Y

Ausencia de una causa microbiana evidente de inflamación, como la septicemia bacteriana o los síndromes de choque estafilocócico o estreptocócico

Y

Signos de COVID-19 (resultado positivo de RCP-RT, prueba de antígenos o prueba serológica) o probable contacto con enfermos de COVID-19. [1]

<u>Diferencias de las manifestaciones de Kawasaki y MIS-C</u>

El Kawasaki es conocido por ser una enfermedad, una vasculitis principalmente de vasos de mediano y gran calibre que se caracteriza por afectar a las coronarias. Ocurre principalmente en la edad pediátrica en menores de 5 años, la etiología es desconocida, pero está asociada a diferentes virus como por ejemplo coxsackievirus, virus sincitial respiratorio citomegalovirus, metapneumovirus y también algunas infecciones bacterianas como por ejemplo aquellas productoras de súper toxinas como de estafilococos aureus, en fin, a alguna infección desencadena una respuesta inflamatoria desregulada que provoca una reacción cruzada. La reacción cruzada termina atacando los vasos sanguíneos por ejemplo las coronarias [5].

El compromiso de las coronarias en Kawasaki, antes de la pandemia era más o menos 15%, en el la manifestaciones del Kawasaki después de la pandemia llegó hasta 35% a 40% de los casos, el compromiso de las coronarias en la enfermedad de Kawasaki es más tardío, en las manifestaciones del MIS-C es más precoz, otra característica importante es que el MIS-C se asocia con mucho más frecuencia a cuadros de shock y mucha mayor inflamación, mayor shock, la inflamación es más grave y

exacerbada y esas son las diferencias importantes [6].

A pesar de representar 1% de los casos, el MIS-C es un síndrome preocupante debido a la gravedad de la enfermedad, ya que la mayoría de los niños requieren tratamiento de cuidados intensivos y existen muertes documentadas. Es una realidad la superposición significativa de MIS-C en todo el mundo junto otros síndromes hiperinflamatorios en niños como la enfermedad de Kawasaki y el shock tóxico. Por lo tanto, aunque se han informado múltiples marcadores inespecíficos de inflamación en MIS-C, ninguno es todavía sensible o específico para este síndrome. Se han empleado estrategias de tratamiento utilizadas en otros síndromes hiperinflamatorios para modular la hiperinflamación desregulada aparente en MIS-C. No hay evidencia de la eficacia de las estrategias de tratamiento inmunomodulador empleadas hasta ahora, aunque no se han informado efectos secundarios adversos. La novedad del tema revela la necesidad de construcción de protocolos clínicos desarrollando estudios en profundidad. Por lo tanto, el proceso de esclarecimiento de esta condición debe ser continuo y la difusión de estos hallazgos debe maximizarse por los medios posibles, con el fin de producir nuevos conocimientos que apoyen la construcción de artículos y protocolos que prioricen la promoción, rehabilitación de casos y prevención de la salud.

La idea es que estudios futuros busquen el desarrollo de instrumentos o métodos que puedan estratificar las diferentes manifestaciones epidemiológicas y clínicas de esta nueva condición en la población pediátrica [7].

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión sistemática, analítica y retrospectiva, en la cual se intentó exponer las relaciones entre COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico en población pediátrica (0 a 19 años). Para ello se realizó una búsqueda específica y se seleccionaron artículos relevantes que hayan cumplido con los criterios de inclusión/exclusión.

El estudio fue realizado de forma virtual debido a las restricciones propias de la pandemia actual.
Los datos fueron extraídos de forma manual luego de la lectura crítica de cada artículo seleccionado para entrar en esta revisión.

Las variables a tener en cuenta fueron severidad (en base al % de pacientes internados en unidad de terapia intensiva pediátrica) y

letalidad (en base al % de pacientes pediátricos fallecidos con MIS-C)

Estrategia de Búsqueda bibliográfica en línea:
La búsqueda fue realizada en PubMed utilizando únicamente terminología Mesh con operador booleano "AND". Fecha de la última búsqueda 31 de agosto de 2021.

La primera búsqueda exitosa realizada fue: ("Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/epidemiology"[Mesh]) AND ("COVID-19/epidemiology"[Mesh]), se obtuvieron 16 resultados y tras aplicar los filtros: Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans, Child: birth-18 years, se obtuvo 5 resultados.

La segunda búsqueda exitosa realizada fue: ("Mucocutaneous Lymph Node Syndrome"[Mesh]) AND ("COVID-19"[Mesh]), se encontraron 190 artículos y tras aplicar los mismos filtros se obtuvieron 8 resultados.

Criterios de inclusión:
Se incluyeron los estudios relacionados a síndrome inflamatorio multisistémico o enfermedad de Kawasaki en poblaciones pediátricas (0 a 19 años).
Estudios a partir del 01/01/2020.
Todos los idiomas.
De acceso gratuito.

Criterios de exclusión:
Se excluyeron de esta revisión sistemática estudios en poblaciones no afectadas o no relacionadas con COVID-19. Se excluyeron artículos de opinión (reviews) y también se excluyeron ensayos clínicos no humanos.

De los 8 artículos seleccionados para entrar a esta revisión, 2 fueron descartados por imposibilitar la extracción de datos cuantitativos, [8] por no presentar resultados al tratarse de un protocolo de revisión sistemática y [9] por no presentar resultados absolutos en relación con la cantidad de pacientes.

RESULTADOS

*Se confeccionó la **[Tabla 1]** para disponer los datos extraídos de forma ordenada, las variables analizadas fueron % de internación en unidad de terapia intensiva pediátrica y % de letalidad por MIS-C.*

De los 6 artículos analizados, 5 eran revisiones sistemáticas y 1 reporte de casos.
Un total de 910 pacientes pediátricos presentaron síndrome inflamatorio multisistémico o enfermedad de Kawasaki o shock tóxico, asociado a COVID-19, el estudio

con más pacientes fue de 468 y el de menos 1 con una mediana de 120.

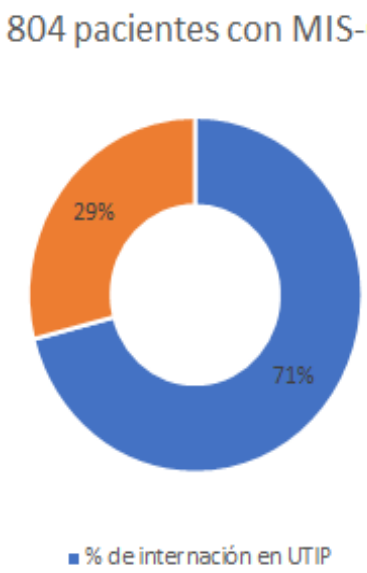


Ilustración 2. Fuente autor 2021.

*El 71% (573/804) del total de pacientes con MIS-C requirió internación para cuidados intensivos **[Ilustración 2]**, de los cuales algunos requirieron también ventilación mecánica o medicamentos vasoactivos. El estudio con más porcentaje de internación tuvo 82% y el de menos 50%, con una mediana del 57%.*

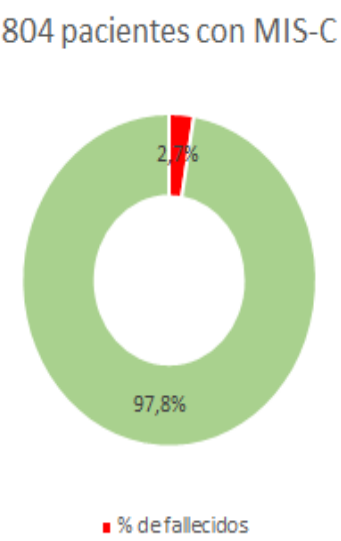


Ilustración 3. Fuente autor 2021

*Un 2,7% (22/804) del total de pacientes con MIS-C falleció **[Ilustración 3]**. El estudio con más porcentaje de letalidad tuvo 50% y el de menos 0% con una mediana del 3%.*

DISCUSIÓN

La asociación de COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico en pacientes pediátricos es una nueva entidad y quedó demostrado que puede evolucionar de forma muy severa o resultar letal.

En cuanto a la fisiopatología, una de las hipótesis es que el COVID-19 podría estar relacionado con la desregulación del sistema inmune que actúa como gatillo para causar síndrome inflamatorio multisistémico en un paciente susceptible [12, 13].

En muchos casos pediátricos de Covid-19, una tormenta de citocinas ha sido documentada

[13], esta producción elevada de citocinas es una característica destacada del COVID-19. La mayoría de los casos graves presentan un extremo aumento de citocinas inflamatorias, incluidas IL-6, CRP, ESR y ferritina [12].

Los hallazgos de este estudio surgen de los artículos incluidos en esta revisión y se puede concluir que en mediana más de la mitad de los pacientes requirieron internación en unidad de terapia intensiva pediátrica. Esto demuestra la gravedad relativa de esta enfermedad y es por eso que, los pediatras, deberían estar alertas a este tipo de presentaciones asociadas a la infección de Sars-CoV-2 para poder diagnosticarlas y tratarlas de forma temprana, evitando así secuelas irreversibles. Ya que, al ser oportunamente tratados, en todos los estudios analizados [10, 11, 12, 13, 14, 15], los pacientes mostraron buena respuesta a la inmunoglobulina endovenosa (IVIG por sus siglas en inglés) y a los corticoides sistémicos. ***[Tabla 2]*** *del anexo, con algoritmo de manejo hemodinámico según el consenso de pediatría español [16].*

Si bien, este estudio centra la atención sobre la severidad del MIS-C para entenderla y valorarla, más estudios son requeridos, ya que se trata de una nueva entidad en estudio y es necesario evacuar y cubrir sesgos o limitaciones propias de cada estudio analizado.

También sería importante conocer la estadística de MIS-C en la población pediátrica de Argentina, algo que podría motivar la vacunación contra COVID-19 en niños, para ello sería interesante que se recopilen los datos directamente de los centros hospitalarios y asegurarse de que sean confiables.

Por último, el presente estudio se encontró limitado en cuanto a la cantidad de variables analizadas. La revisión de casos reportados por los estudios citados no fue completa, ya que requería solicitar más información a los autores en algunos casos, es por ello que no se asegura haber ignorado por completo los casos duplicados que surgieron del entrecruzamiento de diferentes revisiones sistemáticas tenidas en cuenta para la extracción de datos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Rodríguez P, Pérez-Moneo Agapito B, Albi Rodríguez MS, Aizpurua Galdeano P, Aparicio Rodrigo M, Fernández Rodríguez MM, Esparza Olcina MJ, Ochoa Sangrador C; en representación del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap. COVID-19: Critical appraisal of the evidence. An Pediatr (Engl Ed). 2021 Jul 23;95(3):207.e1–207.e13. doi: 10.1016/j.anpede.2021.05.003. Epub ahead of print. PMID: 34380606; PMCID: PMC8299218.

2. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad del Coronavirus (COVID-19). 11 de marzo de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021. Disponible en: https://bit.ly/2PKnI6T

3. OMS. Actualización epidemiológica semanal de COVID-19. Publicada el 13 de abril de 2021. Disponible en: https://bit.ly/3v6e0Mi

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020

5. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, Kuijpers TW. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. Eur J Pediatr. 2017 Aug;176(8):995-1009. doi: 10.1007/s00431-017-2937-5. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28656474; PMCID: PMC5511310.

6. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, Bensaid P, Pichard S, Kouider H, Morelle G, Craiu I, Pondarre C, Deho A, Maroni A, Oualha M, Amoura Z, Haroche J, Chommeloux J, Bajolle F, Beyler C, Bonacorsi S, Carcelain G, Koné-Paut I, Bader-Meunier B, Faye A, Meinzer U, Galeotti C, Melki I. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. Ann Rheum Dis. 2020 Aug;79(8):999-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32527868; PMCID: PMC7299653.

7. Taffarel P, Jorro Barón F, Rodríguez AP, Widmer J, Meregalli C. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, relacionado con COVID-19: actualización a propósito de la presentación de2 pacientes críticos. Arch Argent Pediatr 2021;119(1):e26-e35.

8. Sinha A, Nayak S, Dehuri P, Kanungo S, Pati S. Clinico-epidemiological characteristics of Kawasaki-like disease in paediatric patients with COVID-19: a protocol for rapid living systematic review. BMJ Open. 2020 Dec 24;10(12):e041160. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041160. PMID: 33361078; PMCID: PMC7768614.

9. Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, Chi H, Li SC, Lee HC, Yang KD. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Front Immunol. 2021 Feb 26;12:632890. doi: 10.3389/fimmu.2021.632890. Erratum in: Front Immunol. 2021 Aug 05;12:722582. PMID: 33732254; PMCID: PMC7959769.

10. Berardicurti O, Conforti A, Ruscitti P, Cipriani P, Giacomelli R. The wide spectrum of Kawasaki-like disease associated with SARS-CoV-2 infection. Expert Rev Clin Immunol. 2020 Dec;16(12):1205-1215. doi: 10.1080/1744666X.2021.1847643. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33152254.

11. Bustos B R, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, Cruces P, Díaz F. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Case Series Quantitative Systematic Review. Pediatr Emerg

Care. 2021 Jan 1;37(1):44-47. doi: 10.1097/PEC.0000000000002306. PMID: 33181794; PMCID: PMC7780931.

12. Keshavarz P, Yazdanpanah F, Azhdari S, Kavandi H, Nikeghbal P, Bazyar A, Rafiee F, Nejati SF, Sadabad FE, Rezaei N. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of 133 Children that presented with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome. J Med Virol. 2021 Sep;93(9):5458-5473. doi: 10.1002/jmv.27067. Epub 2021 May 24. PMID: 33969513; PMCID: PMC8242327.

13. Medaglia AA, Siracusa L, Gioè C, Giordano S, Cascio A, Colomba C. Kawasaki disease recurrence in the COVID-19 era: a systematic review of the literature. Ital J Pediatr. 2021 Apr 19;47(1):95. doi: 10.1186/s13052-021-01041-4. PMID: 33874991; PMCID: PMC8054252.

14. Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, Aykan HH, Batu ED, Atalay E, Demir S, Sag E, Vuralli D, Bayrakci B, Bilginer Y, Ozen S. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. Rheumatol Int. 2020 Dec;40(12):2105-2115. doi: 10.1007/s00296-020-04701-6. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32936318; PMCID: PMC7492688.

15. Gonçalves LF, Gonzales AI, Patatt FSA, Paiva KM, Haas P. Kawasaki and COVID-19 disease in children: a systematic review. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020 Sep 21;66Suppl 2(Suppl 2):136-142. doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.136. PMID: 32965372.

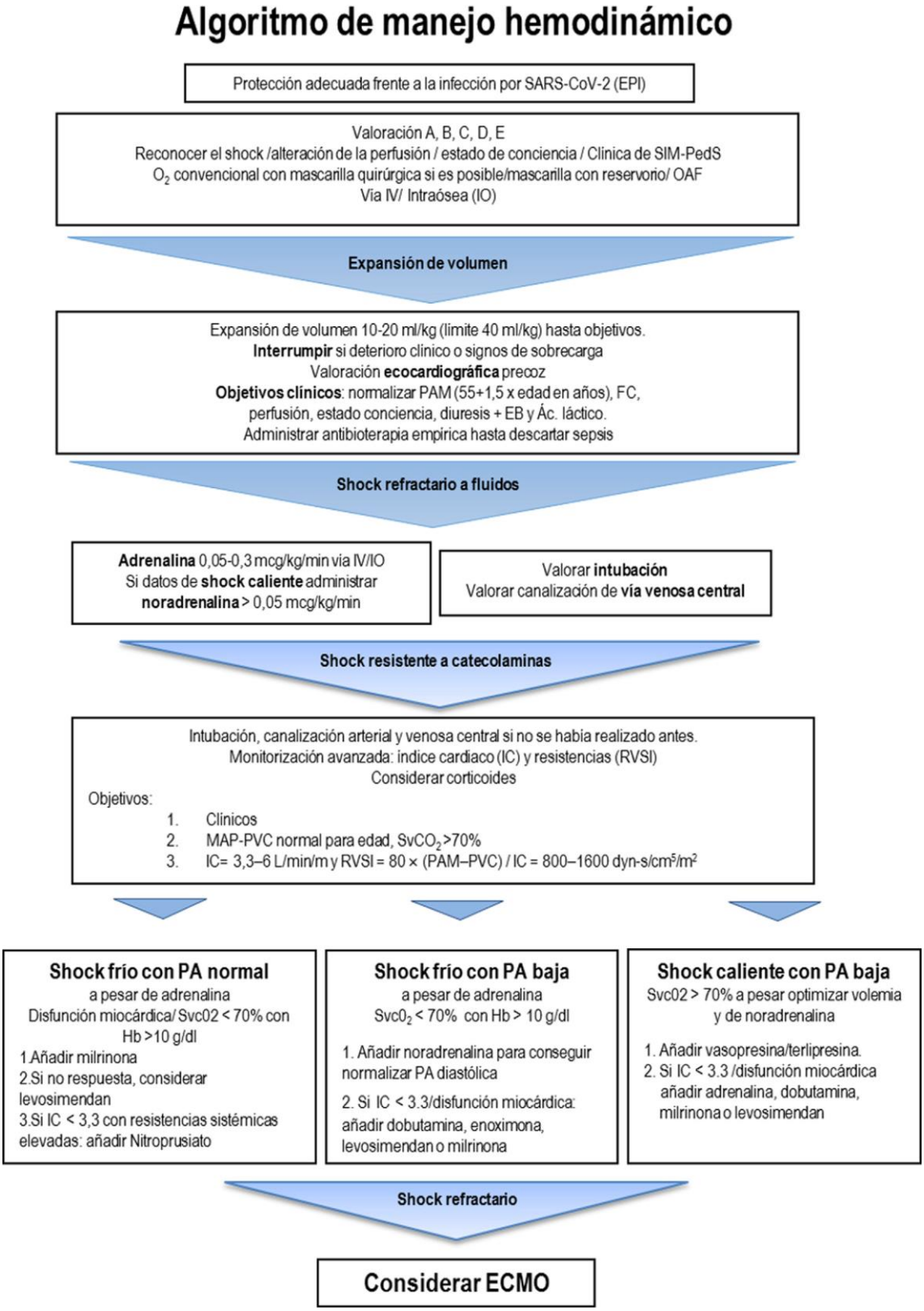
16. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt Garcia G, Gómez >Cortés B, Tagarro A, et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS) [Internet]. Vol. 94, Anales de Pediatría. Elsevier BV; 2021. p. 116.e1-116.e11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.09.005

ANEXO

Tabla 1

N° de Ref	Título	PubMed ID (PMID)	Fecha de publicación	Tipo de estudio	Nro de Pacientes pediátricos con MIS-C, Kawasaki o Shock Tóxico asociado a COVID-19	% de internación en UTIP	Letalidad
10	*The wide spectrum of Kawasaki-like disease associated with SARS-CoV-2 infection*	33152254	dic 20	Revisión sistemática	200 pacientes, 26 resultantes de difrentes reportes de casos y 174 de estudios observacionales.	56,5% (113/200)	2,5% (5/200)
11	*Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Case Series Quantitative Systematic Review*	33181794	ene 21	Revisión sistemática	468 pacientes resultantes de 11 reportes de casos.	82% (384/468)	1,49% (7/468)
12	*Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of 133 Children that presented with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome*	33969513	sep 21	Revisión sistemática	133 pacientes extraídos de reportes de casos	55,63% (74/133)	6,7% (9/133)
13	*Kawasaki disease recurrence in the COVID-19 era: a systematic review of the literature*	33874991	abr 21	Revisión sistemática	106 pacientes extraídos de reportes de casos	No informa	No informa
14	*Kawasaki-like disease in children with COVID-19*	32936318	dic 20	Reporte de casos	2 pacientes reportados	50% (1/2)	50% (1/2)
15	*Kawasaki and COVID-19 disease in children: a systematic review*	32965372	sep 20	Revisión sistemática	1 paciente extraído de un estudio de caso	100% (1/1)	0% (0/1)

Tabla 2



El gráfico fue extraído de la referencia número 16, asociación española de pediatría.